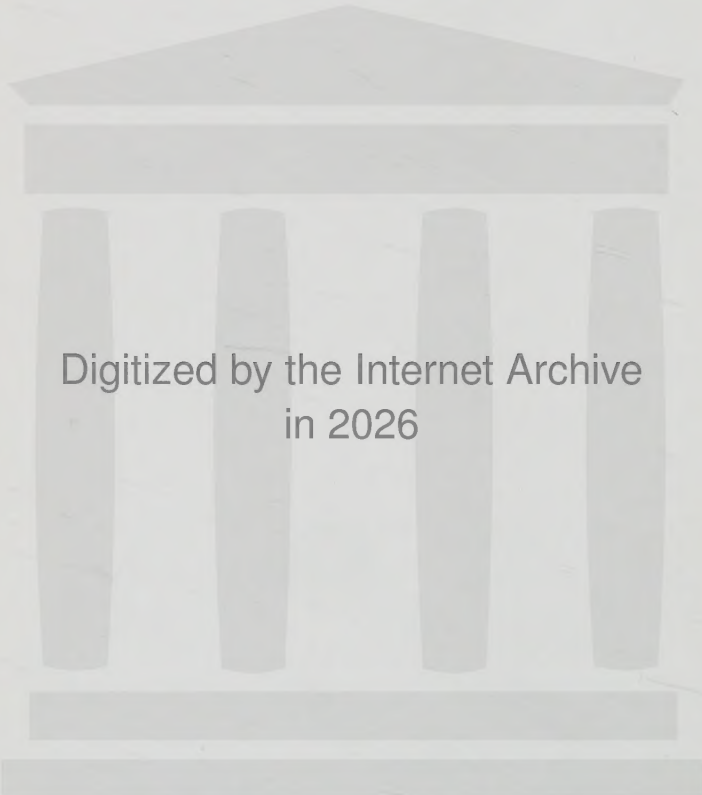


Das Verhalten von Glucose- und
Insulintoleranz während und nach
akuter Hepatitis infectiosa

Helmut Jacobi

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0030

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Verhalten von Glucose- und
Insulintoleranz während und nach
akuter Hepatitis infectiosa

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Helmut Jacobi
aus Mainz

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Jahnecke
Referent: Professor Dr. G.J. Kremer
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich
Tag der mündlichen Prüfung: 26.9.1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 06132/5711



Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung und Problemstellung

B) Methodik und Patientengut

I. Intravenöser Glucosetoleranztest

II. Insulin - und Insulin-Heparin-Belastungstest

III. Analyseverfahren

- a) Bestimmung der Glucose
- b) Bestimmung der freien Fettsäuren
- c) Bestimmung des freien Glycerins
- d) Bestimmung des Insulins

IV. Patientengut

V. Dokumentation und statistische Methodik

C) Ergebnisse

I. Intravenöser Glucose-Toleranztest

- a) klinische und labor-chemische Untersuchungen
- b) Verhalten der Glucose unter Glucosebelastung
- c) Verhalten des Insulins unter Glucosebelastung
- d) Seltzer-Index
- e) Verhalten der freien Fettsäuren unter Glucosebelastung
- f) Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse

II. Intravenöse Insulinbelastung

- a) Verhalten der Glucose unter intravenöser Insulinbelastung
- b) Verhalten des freien Glycerins unter intravenöser Insulinbelastung
- c) Verhalten der freien Fettsäuren unter intravenöser Insulinbelastung

III. Intravenöse Insulin-Heparin-Belastung

- a) Verhalten des freien Glycerins und der freien Fettsäuren unter Insulin-Heparin-Belastung
- b) Verhalten der Glucose unter Insulin-Heparin-Belastung

IV. Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse aus Insulin-Belastungstest und Insulin-Heparin-Belastungstest

- V. Zusammenfassung der Nüchternwerte von Glucose, freiem Glycerin und freien Fettsäuren aus den drei Belastungstests

D) Diskussion

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

A) Einleitung und Problemstellung

- I. Die Koinzidenz von Diabetes und Lebererkrankung ist seit Naunyns Erörterung über den "Leber-Diabetes" (17) Gegenstand zahlloser Untersuchungen gewesen. Dies ergab sich vor allem aus der Tatsache, daß bei Leberkranken Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen auftreten - ein Umstand, der schon früh den Anlass gab, nach gemeinsamen ätiologischen Faktoren zu suchen. Tatsächlich konnte durch entsprechende Belastungstests nachgewiesen werden, daß bei Leberzirrhotikern sowohl eine herabgesetzte Glukosetoleranz (1 - 10) als auch eine verminderte Empfindlichkeit für Insulin (18 - 23) erkennbar ist.

Es ergibt sich daher die Frage nach der zeitlichen Korrelation beider Krankheiten. Auf die Problematik derartiger statistischer Überlegungen hat schon Bloodworth (24) hingewiesen, da sowohl bei Leberzirrhose als auch bei Diabetes die diagnostischen Kriterien und Klassifizierungen ständig neu überdacht worden sind. Damit wird der Versuch einer einheitlichen Beurteilung ausserordentlich erschwert. Der Sinn in der Erforschung der zeitlichen Zusammenhänge besteht darin, festzustellen, welche der beiden Erkrankungen, Leberzirrhose oder Diabetes mellitus, zuerst bestanden hat. Einige Autoren (25 - 27) teilen die Kombinationsfälle in drei Gruppen ein, nämlich in diejenigen, bei denen die Diagnose des Diabetes vor der Leberzirrhose gestellt wurde, ferner in solche, bei denen Diabetes und Leberzirrhose gleichzeitig festgestellt wurde und endlich jene, bei denen eine Leberzirrhose erst nach der Diabetesdiagnose erkannt worden ist. Die Zahl derjenigen Patienten, bei denen ein Diabetes früher als die Lebererkrankung auftrat, wird bei den einzelnen

Autoren unterschiedlich hoch angegeben, liegt aber mit durchschnittlich 39,7 % deutlich unter denjenigen, bei denen die Lebererkrankung als Erstmanifestation nachgewiesen wurde (45 %). Diejenigen, bei denen die Diagnose Leberzirrhose und Diabetes gleichzeitig gestellt wurde (15,3 %) sind noch zur zweiten Gruppe zu rechnen, da die Leberzirrhose mehrere Jahre zu ihrer Entstehung benötigt.

Ein hepatopatischer Effekt des Diabetes scheint also unwahrscheinlich zu sein. Sollte trotzdem ein Zusammenhang bestehen, so könnten zwei Faktoren dafür von Bedeutung sein:

1. die erhöhte Infektanfälligkeit des Diabetikers,
2. das gehäufte Auftreten von Serumhepatitiden bei Zuckerkranken,
3. Alkoholismus.

Ein protrahierter Verlauf der Serumhepatitis bei Diabetikern wird zwar diskutiert (28), ist aber nicht bewiesen, da diese, unabhängig von bereits bestehenden nicht hepatischen Erkrankungen, einen fulminanteren Verlauf als die epidemische Hepatitis nehmen kann (29). Die Stoffwechselsituation des Diabetikers während einer Hepatitiserkrankung verhält sich in analoger Weise zu anderen Infektionskrankheiten, wobei meist eine vorübergehende Stoffwechselverschlechterung, manchmal jedoch eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage zu verzeichnen ist. Meythaler (30) begründete dieses Phänomen mit der bei massiven Leberschädigungen auftretenden pathologischen Fixation des Glykogens, den Zusammenbruch des Soskinschen Eigenregulationsmechanismus und der Unfähigkeit der Zuckermobilisation, so dass bei sinkenden Blutzuckerwerten immer geringere Mengen zum vollständigen Zuckerumsatz

genügen.

Entscheidend für die Koexistenz von Leberzirrhose und Diabetes scheint jedoch die Tatsache zu sein, daß bei mehr als der Hälfte aller Kombinationsfälle die Leberzirrhose als Ersterkrankung aufgetreten ist. Dieser Umstand ist ein Hinweis dafür, daß Lebererkrankungen, bzw. pathophysiologische Vorgänge in der Leber, ätiologisch und pathogenetisch bedeutsam sind für die Entstehung des Diabetes und als prädisponierende Faktoren höchste Beachtung verdienen. Es scheint sich also die alte Ansicht von Naunyn zu bestätigen, der die Theorie vom "Leber-Diabetes" aufgestellt hat.

Bevor auf die pathophysiologischen Vorgänge, insbesondere die Entgleisungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Leberzirrhose eingegangen werden soll, sei noch kurz auf folgende Punkte hingewiesen:

1. Der bei Patienten mit Leberzirrhose auftretende Diabetes ist in der Regel leicht, d. h. er ist mit Diät oder Sulfonylharnstoffen einstellbar. Dies lässt vermuten, daß Stoffwechselstörungen bei Leberkranken nur allmählich zu einer Erschöpfung des Inselapparates führen, Vorgänge also, die für die Entstehung des Altersdiabetes typisch sind.
2. Die Erörterung des Zusammenwirkens von Leber und Zuckerkrankheit hat nicht nur theoretische, sondern auch praktische Bedeutung. Als Beispiel hierfür sei die Fettleber erwähnt: Untersuchungen von Leevy und Mitarbeiter (31) zeigen, daß der Diabetes von Patienten mit einer Fettzirrhose nach erfolgreicher Lebertherapie verschwindet und mit Verschlechterung der Leberfunktion wieder auftritt. Auch Kalk (32) weist darauf hin, dass die Fettleber einer

Diabetes-Manifestation vorausgehen und eine rechtzeitige Behandlung der Fettleber das Auftreten eines Diabetes verhindern kann.

- II. Der Glukoseumsatz ist im wesentlichen abhängig von der peripheren Glukoseutilisation, von der endokrinen Pankreasfunktion und dem Mitwirken der Leber als regulatorisches Zentralorgan des Kohlenhydratstoffwechsels. Eine pathologische Glukosetoleranz, wie sie sich bei Leberzirrhotikern offenbart (1 - 10), ist also nur ein Symptom für eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Die Vermutung, daß es sich hierbei nicht um eine pankreatische, sondern um eine extrapankreatische Störung handelt, wird dadurch bestärkt, dass die pathologische Glukosetoleranz der Zirrhosekranken mit ungewöhnlich hohen Insulinwerten im Blutplasma einhergeht. Da der Blutzucker unter Glukosebelastung trotz dieser hohen Insulinwerte pathologisch ansteigt und verzögert abfällt, muss eine endogene Insulinresistenz bzw. ein endogener Insulin-Antagonismus angenommen werden. Die verstärkte Insulinreaktion auf Glukose-reiz bei Leberzirrhotikern ist nicht auf den vermehrten Blutzuckeranstieg zurückzuführen, denn auch Leberkranke mit normaler Glukosetoleranz antworten auf die Glukosezufuhr mit einer unverhältnismässig hohen Insulinausschüttung (6). Entsprechend ist der S e l t z e r -Index (33) als Indikator der Insulinsekretion unter Glukosebelastung bei Leberzirrhotikern gegenüber Gesunden signifikant erhöht.

Untersuchungen mittels des Insulintoleranztestes zeigen, daß bei Leberzirrhotikern die blutzuckersenkende Wirkung von exogenem Insulin stark eingeschränkt ist.- Es besteht also eine herabgesetzte exogene Insulinempfindlichkeit (18 - 23).

Die scheinbar verminderte Insulinwirkung steht jedoch in krassem Widerspruch zu einer weiteren Beobachtung: nicht nur der hypoglykämische Effekt des Insulins ist herabgesetzt, sondern auch die gegenregulatorischen Prozesse, d.h. der Wiederanstieg des Blutzuckers nach der Insulinbelastung ist verzögert, eine Tatsache, die durch die Befunde von Walldhäusl (22) zu erklären wären. Der Autor zeigte, daß exogen zugeführtes Insulin beim Zirrhotiker länger in der Zirkulation nachweisbar ist. Auf der anderen Seite ergibt sich jedoch aus dem erhöhten Insulinspiegel, dass trotz pathologischer Glukosetoleranz die Insulinproduktion und -sekretion als Funktion des Pankreas intakt ist. Ein gesundes Inselorgan wird diesen Mehrbedarf wohl dauernd kompensieren können; inwieweit jedoch der diabetisch vorbelastete Leberzirrhotiker dazu in der Lage ist, sei dahingestellt.

Die Ursachen der Insulinresistenz können sowohl in der Leber als auch im Fettgewebe oder auch in der Muskulatur zu suchen sein. Als hepato gene Ursachen der Insulinunempfindlichkeit könnte man eine mangelhafte Glukoseassimilationsfähigkeit der geschädigten Leber nennen. Verantwortlich dafür wäre entweder ein Enzymdefekt oder eine quantitative wie qualitative Verminderung der funktionstüchtigen Leberzellen. Folge der herabgesetzten funktionellen Leistungsfähigkeit der Leber wären:

1. eine gestörte Glukoseaufnahme und -utilisation,
2. eine Verkleinerung des Glykogendepots in der Leber und damit
3. eine verringerte Fähigkeit der Leber, Glykogen bei Bedarf wieder zu mobilisieren.

Eine derartige Funktionseinschränkung der Leber wäre auch durch einen erhöhten Insulinspiegel nicht mehr zu kompensieren. Eingehendere Analysen dieser Zusammenhänge finden sich in der Diskussion unserer Befunde.

Im Rahmen einer Erörterung der peripheren Ursachen der Insulinresistenz und der Glukosetoleranzstörung sei kurz die Rolle der freien Fettsäuren im Kohlenhydratstoffwechsel erwähnt. R a n d l e (34) fand in Gegenwart eines hohen Fettsäurespiegels eine verminderte Glukoseaufnahme und -oxydation durch das Muskelgewebe der Ratte. Als Ursache für einen erhöhten Fettsäurespiegel nahm er einen Mangel an Alpha-Glycerophosphat infolge Glykogenverarmung der Leber an. Zu ähnlichen Ergebnissen kam N e s t e l (35): Nach Infusionen von Noradrenalin, durch welches er eine Erhöhung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum provozierte, verschlechterte sich die Glukosetoleranz. Nach Unterdrücken des Anstieges der freien Fettsäuren durch Nikotinsäure verbesserte sich die Glukosetoleranz erheblich. Auch Nestel sah in einem exzessiven Anstieg der freien Fettsäuren im Blutplasma eine Ursache für eine gestörte Glukosetoleranz. Man kam zu dem Schluß, daß der relativ hohe endogene Insulinspiegel und die verminderte Wirksamkeit des exogenen Insulins nicht Ursache, sondern Folge der pathologischen Glukosetoleranz seien. F e l b e r (36) fand jedoch bei Leberzirrhotikern nach Glukosegabe einen raschen Abfall der erhöhten freien Fettsäuren und stellte fest, daß auch nach Normalisierung der freien Fettsäuren der Glukose- und Insulinspiegel immer noch erhöht war. Dies weist darauf hin, dass

1. der antilipolytische Effekt des Insulins am Fettgewebe bei Leberzirrhose intakt ist und
2. dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen gestörter Glukosetoleranz und Höhe der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum fraglich ist.

Als weitere Komponente, die möglicherweise Bedeutung für eine optimale Insulinwirkung in der Peripherie hat, sei der von L a n g (37) postulierte "Leberfaktor" angeführt. L a n g beobachtete eine auch bei Zufuhr hoher Insulindosen verminderte Glukoseassimilation in den hinteren Extremitäten eviszerierter Hunde.

Ungeklärt ist ausserdem die Frage, welche Rolle das Wachstumshormon im Kohlenhydratstoffwechsel des Leberkranken spielt. Interessant wäre sie deshalb, weil dem STH als Insulinantagonist eine gewisse Bedeutung in Bezug auf die Insulinresistenz zukommt. Mehrere Autoren (38 - 40) haben bei Patienten mit Leberzirrhose einen gegenüber Gesunden signifikant erhöhten Nüchternplasmaspiegel von STH beobachtet.

Untersuchungen von S c h a t z (40) mittels Lebervenenkatherismus zeigen keinen signifikanten Unterschied der arterio-hepatovenösen Konzentration von Wachstumshormon zwischen Zirrhosepatienten mit normalem und erhöhtem Spiegel dieses Hormons. Einem verminderten Hormonabbau durch die Leber scheint also keine wesentliche Bedeutung für die bei Leberzirrhose erhöht gefundenen Wachstumshormonspiegel zuzukommen. Eine direkte Beziehung des STH zur hepatogenen Glukosetoleranzstörung besteht also offensichtlich nicht.

Zum Schluss soll noch auf die Möglichkeit eingegangen werden, dass das bei Leberzirrhotikern immunologisch im Plasma gemessene Insulin biologisch nicht voll aktiv ist. Untersuchungen von Waldhäusl (22) bei Leberkranken und Gesunden ergaben ein unterschiedliches Verhalten des immunologisch reagierenden Insulins (IRI) sowie der insulinähnlichen Aktivität am Fettgewebe (ILA). Während das IRI bei Leberzirrhotikern signifikant hohe Werte zeigte, verhielt sich die ILA bei Leberkranken und Gesunden gleich. Waldhäusl vermutete auf Grund seiner Untersuchung (22) eine abnorme Plasma-bindung des Insulins bei Zirrhosekranken.

Zusammengefasst sei gesagt, dass Leberzirrhotiker ausser einer pathologischen Glukosetoleranz auch eine exogene wie auch endogene Insulinresistenz zeigen. Die Ursachen sind extrapankreatischer Natur und sowohl in der Leber als auch im Fettgewebe und in der Muskulatur zu suchen. Verschiedene Hormone und Stoffwechselgrössen, wie STH, FFS, IRI, Insulin, Glucose und andere geben Anlass zu mannigfachen Überlegungen bezüglich der Ätiologie und Pathogenese der genannten Störungen.

- III. Während Untersuchungen über Art und Ausmaß von Glukose- und Insulintoleranz bei Patienten mit Leberzirrhose in grossem Umfang durchgeführt wurden, liegen vergleichsweise nur spärliche Befunde zu diesem Problem bei Patienten mit akuter Hepatitis vor. Wir führten deshalb Glukosetoleranztests, Insulinbelastungstests und Insulin-Heparin-Belastungstests bei jungen normalgewichtigen familiär nicht mit Diabetes belasteten Patienten mit akuter Hepatitis infectiosa im akuten Stadium sowie im Ausheilungsstadium der Erkrankung durch.

Junge stoffwechselgesunde Versuchspersonen dienen in den einzelnen Gruppen als entsprechende Vergleichskollektive. Auf die Durchführung der Tests wie auch die Auswahl der Probanden soll im Kapitel B (siehe unten) noch näher eingegangen werden.

Wir halten Hepatitis-Patienten deshalb für besonders geeignet, weil bei diesen Patienten - im Gegensatz zu chronisch Leberkranken - die Belastungstests bei Abklingen des Ikterus und Normalisierung der Leberfunktion wiederholt werden können. Wenn beim Vergleich der so erhaltenen Testergebnisse Unterschiede auftreten, so muss unseres Erachtens dafür die Hepatitis verantwortlich gemacht werden, da etwaige andere, die Stoffwechsellage beeinflussende Faktoren insofern vernachlässigt werden dürfen, als es sich ja um denselben Patienten handelt. Darüber hinaus ist die Hepatitis für unseren Zweck insofern günstig, als ein schwerer Leberzellschaden in relativ kurzer Zeit wieder weitgehend ausheilt, vorausgesetzt, daß die akute Hepatitis nicht in die chronische Form übergeht; dadurch kann ausgeschlossen werden, daß sekundäre, nicht hepatisch bedingte Stoffwechselveränderungen die Interpretation der Belastungstests erschweren. Durch die Heparin-Injektion wird infolge der Aktivierung der Lipoproteidlipase eine Hydrolyse der zirkulierenden Triglyceride bewirkt, die eine Vermehrung des freien Glycerins und der freien Fettsäuren im Serum zur Folge hat. Auf diese Weise soll der Einfluss der freien Fettsäuren auf die Insulinempfindlichkeit der Gewebe geprüft werden.

B) Methodik und Patientengut

Die hier beschriebenen Belastungs- und Analyseverfahren I - III wurden sowohl bei Patienten mit Hepatitis infectiosa im akuten und postakuten Stadium wie auch bei Normalpersonen durchgeführt. Auf das Untersuchungskollektiv wird in IV eingegangen werden.

I. Intravenöser Glukosetoleranztest

Die intravenöse Glukosebelastung ist fast so alt wie die Blutzuckerbestimmung selbst und geht auf Jörgensen (41) zurück. Eine kinetische Interpretation des Tests wurde jedoch erst durch Hamilton (42) ermöglicht, der herausfand, dass der Blutzuckerabfall nach Abschluss der initialen Distribution kontinuierlich erfolgt und damit durch eine Exponentialfunktion darstellbar ist. Die Variation des Testes, die noch heute angewandt wird, geht auf Conard (43) zurück.

Nach 14-stündigem nächtlichen Fasten wurde eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt. Die Probanden hatten das Bett morgens nicht verlassen. Nach Legen einer Braunüle und nach Abnehmen einer Nüchternprobe wurde innerhalb von zwei Minuten 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht injiziert. Anschliessend wurde, um eine Reizung der Venenwand durch die hypertone Glukoselösung zu verhindern, 10 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung gespritzt. Danach haben wir Blutproben von der 4. bis zur 84. Minute in folgenden Abständen entnommen: 4, 14, 24, 34, 64 und 84. Anschliessend wurde im Vollblut Glukose und im Plasma Insulin und freie Fettsäuren bestimmt.

Die Berechnung des Glukoseassimilationskoeffizienten K erfolgte nach der von Scriba (44) angegebenen Methode. Dabei werden die Blutzuckerwerte auf semilogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen und die Halbwertszeit T der Glukose graphisch ermittelt. Der Glukoseassimilationskoeffizient ergibt sich aus der Funktion: $C(t) = C(0) \times e^{-k \times t}$. Dabei sind: $C(t)$ = Konzentration der Glukose in mg/100 ml zu einer beliebigen Zeit t und $C(0)$ = Konzentration der Glukose in mg/100 ml unmittelbar nach der Injektion. Für den Fall, dass $C(t) = 1/2 C(0)$, und T also die Halbwertszeit für die Glukose ist, gilt: $k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$

K wird üblicherweise mit 100 multipliziert, und man erhält so die Glukoseelimination in Prozent pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit. Zur Berechnung des Glukoseassimilationskoeffizienten wurden die Blutzuckerwerte der 14., 24. und 34. Minute zugrundegelegt, da nach Franckson (45) erst von der 14. Minute an mit einer ausreichend gleichmässigen Verteilung der Glukose zu rechnen ist. Als Beweis hierfür dienen die Beobachtungen von Conard (43), der die Blutzuckerkurve, wie sie sich durch intravenöse Glukosebelastung ergibt, in drei Abschnitte einteilt: das erste Stadium, welches bis etwa zur 10. Minute dauert, ist gekennzeichnet durch unspezifische Distributionsvorgänge. In der zweiten Phase, die für unsere Bestimmung des K-Wertes von Bedeutung ist, erfolgt ein relativ gleichmässiges Absinken des Blutzuckerspiegels. In diesem zweiten Abschnitt, der etwa nach der 60. Minute beendet ist, findet die zelluläre Glukoseaufnahme statt. Der dritte und letzte Teil ist Ausdruck gegenregulatorischer Mechanismen und ist für uns unwichtig.

Als Beurteilungskriterien gelten:

K = 1,2 - 2,2 normal

K 2,2 erhöhte Glukosetoleranz

K = 1,0 - 1,2 suspekter Bereich

K 1,0 latent bis manifest diabetische Stoffwechsellaage

In Analogie zur Berechnung des Glukoseassimilationskoeffizienten bestimmten wir einen entsprechenden Koeffizienten für den Glukose-Exzess (K_{GE}), das ist der gemessene Glukosewert abzüglich des Nüchternblutzuckers. Die Bestimmung des Glukose-Exzess als Parameter für die Konzentration des Blutzuckers im Steady state, wie sie von einigen Autoren empfohlen wurde (46, 47), wurde von Scriba (44) in ihrer Aussagekraft angezweifelt, da er eine relativ grosse Schwankungsbreite der "Normalwerte" beobachtete. Durch die von Dost (48) vorgenommene Änderung der Berechnungsgrundlagen hat der K_{GE} -Wert jedoch neue Bedeutung erhalten.

Da die Glukoseassimilationsrate von mannigfachen Faktoren abhängig ist, musste zur Erfassung spezieller Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Leberkranken die Auswahl der Patienten entsprechend streng getroffen werden. So ergaben z.B. die Untersuchungen von Schilling (49), dass höheres Lebensalter und Fettleibigkeit die Glukosetoleranz erheblich verschlechtern. Daher wurden Patienten mit Übergewicht, endokrinen Erkrankungen, Lebensalter über 40 Jahren und positiver Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus nicht in die Untersuchungen einbezogen.

II. Insulin- und Insulin-Heparin-Belastungstest

Zweck dieses Testes ist die Prüfung der Insulinsensibilität beim Diabetes mellitus, sowie bei anderen mit Kohlenhydratstoffwechselstörung verlaufenden Krankheitszuständen.

Meist wird das Insulin intravenös injiziert, aber auch bei subkutaner Injektion ist ausser einer gewissen Verzögerung des maximalen Blutzuckerabfalls kein wesentlicher Unterschied im Verlauf der Blutzuckerkurve festzustellen. (50).

Der Insulinbelastungstest wurde folgendermaßen durchgeführt:

Nach einer 12- bis 14-stündigen Fastenperiode wurde den Probanden eine Braunüle in eine Unterarmvene gelegt und eine Nüchternprobe abgelassen; anschliessend haben wir 0,1 E. Alt-Insulin /kg Körpergewicht bzw. 0,1 E. Alt-Insulin plus 10 E. Heparin / kg Körpergewicht intravenös injiziert. Weitere Blutproben wurden nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach Injektion entnommen. Im Vollblut wurden jeweils Glukose, im Plasma freies Glycerin und freie Fettsäuren bestimmt.

Das Verhalten des Blutzuckers unter intravenöser Insulingabe lässt sich nach Czyżyk (50) in drei Stadien einteilen. Die erste Periode dauert gewöhnlich 5 Minuten; in dieser Zeit bleibt das Blutzuckerniveau unverändert, oder steigt sogar geringfügig an (spontaner Blutzuckerrhythmus). Die zweite Periode dauert normalerweise 20 bis 35 Minuten; hier erfolgt eine rasche Blutzuckersenkung (Glukoseassimilation). In der dritten Periode tritt ein Wiederanstieg des Blutzuckers ein (Periode der gesteigerten Glukoseabgabe durch die Leber). Die erste Periode besitzt keine

diagnostische Bedeutung und kann ausser acht gelassen werden.

Eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit wird nicht nur bei Leberzirrhose beobachtet, wie beschrieben, sondern auch bei Akromegalie, Morbus Cushing, Schilddrüseninsuffizienz und bei Fettsucht. Eine Hypersensibilität gegen Insulin ist charakteristisch für Zustände der Insuffizienz der Nebennierenrinde und der Adenohypophyse.

Auf die Bestimmung des Index der Insulinaktivität nach Franckson (1957) in Analogie zum Glukoseassimilationskoeffizienten wurde verzichtet, da die Abnahmeintervalle mit 15 Minuten für eine derartige Rechnung zu lang sind.

III. Analyseverfahren

a) Bestimmung der Glukose

Die Glukosekonzentration im Blut wurde enzymatisch nach der Empfehlung von Hugget (51) bestimmt (Glukoseoxydase-Methode mit der Testkombination von Boehringer Mannheim Nr. 15756).

Normalwerte im Blut: 50 - 95 mg Glukose/100 ml

b) Bestimmung der freien Fettsäuren

Die Konzentration der freien Fettsäuren im Blut wurde titrimetrisch nach Dole (52) bestimmt. Die Verarbeitung der Serumproben erfolgte sofort, da nach Howorth (53) eine längere Lagerung der Seren sowohl bei Raumtemperatur als auch tiefgefroren eine Veränderung der Konzentration der freien Fettsäuren nach sich zieht.

Es folgt eine kurze Skizzierung des Versuchsablaufes:

Leerwert:	Standard:	Probe:
1 ml bidest	1 ml Standard	1 ml Serum
5 ml Extraktionslösung	5 ml Extraktionslösung	5 ml Extraktionslösung
Kräftig schütteln und 10 Minuten stehenlassen		
4 ml n Heptan	3 ml n Heptan	4 ml n Heptan
2 ml bidest	3 ml bidest	2 ml bidest
Gut schütteln und stehenlassen, bis sich die Phasen getrennt haben.		

Es wurden sowohl zwei Leerwerte als auch zwei Standardwerte mitgeführt. Von der oberen Heptanphase werden exakt 2 ml zur Titration eingesetzt. Als Indikator dient 1 ml Nilblau A und absoluter Aethanol (1 : 10). Die Titration erfolgte mit einer Mikrometer-Spritze mit 0,02 n NaOH. In der Probe wurde mittels einer Glaskapillare Stickstoff eingeleitet zwecks Durchmischung der Heptan- und wässrigen Aethanolphase und zur Austreibung von CO₂. Der erste kräftige rosa Farbton gilt als Endpunkt der Titration.

Berechnung:

$$\frac{\text{Titration der Probe (minus Leerwert)}}{\text{Titration des Standards (minus Leerwert)}} \times 0,6 - \text{mVal/l FFS}$$

Reagenzien:

Extraktionslösung:

600 ml Isopropylalkohol p. a.

1500 ml n Heptan p. a.

15 ml n H₂SO₄

Palmitin-Standard:

15,4 mg Palmitin-Säure in 100 ml Heptan entsprechend 0,6 mVal/l

Normalwerte: 0,3 - 0,7 mVal/l FFS

c) Bestimmung des freien Glycerins

Das freie Glycerin wurde im Plasma nach Enteiweissung enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (54) bestimmt (Testkombination Boehringer Mannheim Nr. 15989): 0,5 ml Plasma werden nach Zugabe von 0,25 ml Aqua bidest. mit je 0,5 ml 0,25 n wässriger Zinksulfat- und 0,25 n wässriger Natriumhydroxydlösung versetzt; nach Abzentrifugieren des Eiweissniederschlages wurde im Überstand die Analyse vorgenommen. Es wurden zwei Standard- und zwei Leerwerte mitgeführt.

Normalwerte des freien Glycerins im Serum: $52,8 \pm 16,6 \text{ uMol/l}$
Es wurde nur frisches und hämolysefreies Serum verwendet.

d) Bestimmung des Insulins

Insulin im Plasma wurde radioimmunologisch nach Meade (55) und Melani (56) bestimmt.

Bei allen Bestimmungsmethoden (c-f) wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

IV. Patientengut

Die Untersuchungen wurden bei Patienten im akuten und im abklingenden Stadium der Hepatitis infectiosa sowie bei Normalpersonen durchgeführt:

- a) die Therapie der Hepatitis bestand allein in Bettruhe und in die Diät (Schonkost). Die Patienten hatten kein Cortison und keine Infusionsbehandlung erhalten. Die Auswahl der Kranken erfolgte nach strengen anamnestischen und diagnostischen Kriterien:

1. Bei allen Patienten lag eine Ersterkrankung vor;
2. Differentialdiagnosen, wie Morbus Weil, Verschluss-ikterus und Drogenikterus wurden ausgeschlossen;
3. nur Patienten mit starker Leberparenchymschädigung und entsprechend hochpathologischen Laborwerten, wie Transaminasen- und Bilirubinerhöhung, pathologischem Fettstatus und Prothrombinerniedrigung, wurden zu den Tests herangezogen;
4. sämtliche Patienten waren unter 40 Jahre alt und normalgewichtig;
5. es lag keine familiäre diabetische Belastung vor

Die Differentialdiagnose epidemische Hepatitis oder Serum-Hepatitis konnte naturgemäss nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden. In der Abheilungsphase, durchschnittlich 6 Wochen nach Beginn der Erkrankung, wurden die Belastungstests wiederholt. Als Bewertungsgrundlage für das postakute Stadium galt die Normalisierung der Laborwerte. Hepatitisverläufe, die in die chronische Form übergingen, wurden selbstverständlich ausgeschlossen.

Es wurden durchgeführt:

- a) bei 15 Patienten eine intravenöse Glukosebelastung mit gleichzeitiger Bestimmung von Glukose, Insulin und freien Fettsäuren;
- b) bei 9 Patienten eine intravenöse Insulinbelastung mit gleichzeitiger Bestimmung von Glukose, freiem Glycerin und freien Fettsäuren;
- c) bei 12 Patienten eine intravenöse Insulinbelastung unter gleichzeitiger Applikation von Heparin i. v.

b) Als Vergleichskollektive dienten für jede der drei Gruppen jeweils 10 gesunde normalgewichtige Personen gleicher Altersklassen.

Sämtliche Hepatitis-Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie stationär, die Belastungstests beim Vergleichskollektiv wurden teils ambulant (Studenten) teils stationär (stoffwechsel-gesunde Leichterkrankte) durchgeführt. Die Probanden waren sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts.

V. Dokumentation und statistische Methodik

Von den in den einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten erhaltenen Einzelwerte wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Zur Prüfung auf Signifikanz von Unterschieden wurde der Wilcoxon - Rang-Test für verbundene (im Vergleich des akuten und postakuten Stadiums) wie für unverbundene (im Vergleich des postakuten Stadiums zu den Normalpersonen) Stichproben herangezogen. Ausser der Betrachtung von Mittelwerten wurden auch Differenzbeträge zwischen Messwerten verschiedener Zeiten, sogenannte Delta-Werte, zur Beurteilung verwendet.

Für die integrative Betrachtung eines Kurvenablaufes über die gesamte Beobachtungszeit wurden im Falle der Glukosebelastung entsprechend dem Vorschlag von Perley und Kipnis (57) für Glukose, Insulin und freien Fettsäuren die von den Kurven umschriebenen Flächen berechnet; hierfür ist an einer Olivetti-Programma 101 ein spezielles Programm erstellt worden. Im Falle der Insulinbelastung wurden die während der gesamten Testperiode über 120 Minuten erhaltenen Messwerte von Glukose, freien Fettsäuren und freiem Glycerin nach dem von Lange und Knick (57) entwickelten Verfahren der T_3 -Wert-Berechnung in einer integrierten Maßzahl zusammengefasst. Als Beispiel hierfür soll die Berechnung des T-Wertes

für Glukose bei einem Patienten im akuten und im postakuten Stadium einer Hepatitis angeführt werden (Abb. 1).

Bei der Signifikanzprüfung gelten $0,01 < p \leq 0,05$ als statistisch auffällig, $p \leq 0,01$ als signifikant. Mit p wird die dem statistischen Test zukommende Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnet. Als Bewertungsgrundlage dienten die Tabellen von Koller (58).

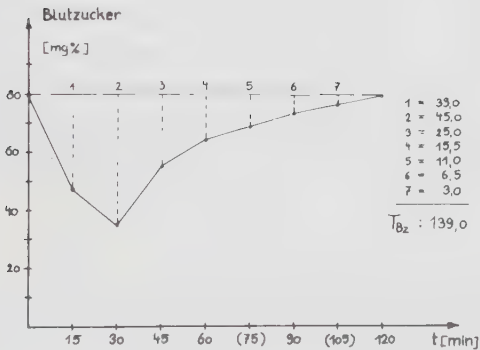
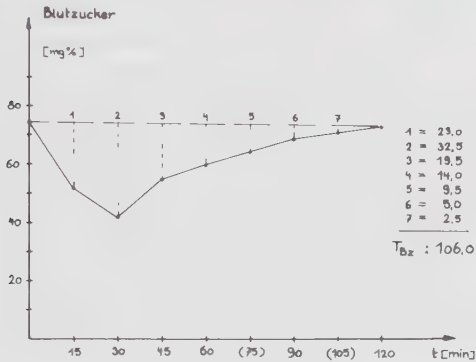


Abb. 1 Beispiel für die Berechnung des T-Wertes bei einem Patienten der akuten (oben) und der postakuten (unten) Phase einer Hepatitis

C) Ergebnisse

I. Intravenöser Glukose-Toleranztest

a) Klinische und labor-chemische Untersuchungen:

Der intravenöse Glukose-Toleranztest wurde bei insgesamt 21 Patienten mit Hepatitis infectiosa und bei 10 Normalpersonen durchgeführt. Von den 21 Probanden mussten 6 ausgeschieden werden, da sie unseren diagnostischen Auswahlkriterien, wie im Kapitel B IV (siehe oben) aufgeführt, nicht standhielten: bei einem Patienten zeigten sich in beiden Stadien der Erkrankung diabetische K-Werte von $< 1,0$; bei 5 weiteren Patienten sank der K-Wert im Abheilungsstadium ab, ohne allerdings diabetische Größenordnungen zu erreichen. Bei den 15 Patienten lag der K-Wert im akuten Stadium im unteren Normbereich und nahm im Abheilungsstadium den Vergleichspersonen entsprechende Werte an. Im weiteren sollen nur diese 15 genannten Patienten verfolgt werden.

Die Diagnose "akute Hepatitis" war klinisch wie labor-chemisch gesichert. Die Transaminasen (SGOT: 468 ± 264 mU/ml); (SGPT: 645 ± 286 mU/ml) und Bilirubin: $7,8 \pm 3,7$ mg/100 ml waren stark erhöht (Tabl. 1). Alle untersuchten Personen waren normalgewichtig; der Gewichtsindex bei Patienten mit Hepatitis infectiosa war mit 0,92 im Mittel von dem entsprechenden Wert bei Normalpersonen (0,98) nicht verschieden.

b) Verhalten der Glukose unter Glukosebelastung:

Im akuten Stadium der Hepatitis ergab sich, wie aus Tabl. 2 hervorgeht, ein K-Wert von durchschnittlich 1,43, der signifikant ($p < 0,005$) niedriger lag als der entsprechende

Stadium	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg/100 ml)	Alters- grenzen	Gewichts- index
akut n = 15	468 ± 264	645 ± 286	7,8 ± 3,7	20 - 35 J.	0,92 ± 0,05
postakut n = 15	17,8 ± 5,9	28,1 ± 8,9	0,9 ± 0,2	20 - 35 J.	-
normal n = 10	< 12	< 12	< 1,0	20 - 35 J.	0,98 ± 0,09
P ₁	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	-
P ₂	-	-	-	-	-

Tabl. 1: Klinisch-chemische Daten der untersuchten Patienten und der gesunden Kontrollpersonen
Mittelwerte und Standardabweichung nach i. v. Glukosebelastung

Signifikanzprüfung: P₁ = zwischen akutem und postaktem Stadium

P₂ = zwischen postaktem Stadium und Kontrollgruppe

n. s. = nicht signifikant

Stadium	$F_{\text{Glukose in}}^F$ mg/ml · min	$F_{\text{Insulin in}}^F$ μE/ml · min	$\frac{F_{\text{Insulin}}}{F_{\text{Glukose}}}$	K-Wert	K_{GE} -Wert	$F_{FPS \text{ in}}$ μVal/ml · min
akut n = 15	100,74 ± 19,15	245,1 ± 2496,0	0,24 ± 0,24	1,43 ± 0,37	1,25 ± 0,41	38,78 ± 16,35
postakut n = 15	84,09 ± 23,74	1925,3 ± 1058,3	0,23 ± 0,11	2,19 ± 0,95	2,06 ± 1,02	22,16 ± 7,90
normal n = 10	66,31 ± 15,24	1317,4 ± 435,8	0,22 ± 0,07	2,20 ± 0,90	2,27 ± 0,96	20,16 ± 6,92
P_1	< 0,005	n.s.	n.s.	< 0,005	< 0,005	< 0,005
P_2	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabl. 2: Flächenwerte für Glukose, Insulin und freien Fettsäuren; Seltzer-Indizes;

K-Werte: K_{GE} -Werte sowie ihre Mittelwerte und Standardabweichungen
im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei den Kontrollpersonen
nach i.v. Glukosebelastung

Signifikanzprüfung: P_1 zwischen akutem und postakutem Stadium

P_2 = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

n.s. = nicht signifikant

Wert in der Abheilungsphase (2, 19) bzw. bei den Normalpersonen (2, 20). Eben solche Unterschiede finden sich auch für die Berechnung des K_{GE} -Wertes mit der von D o s t (49) angegebenen Methode (vergl. Tabl. 2), wenngleich hier die Absolutwerte insgesamt etwas niedriger ausfallen, als bei der Bestimmung nach den herkömmlichen Verfahren.

Nach diesen Ergebnissen muss man feststellen, daß die Glukosetoleranz im akuten Stadium der Hepatitis vermindert ist, aber im Abheilungsstadium wieder dem durchschnittlichen Normwert vom Gesunden entspricht.

Die Nüchtern-Glukosekonzentration zum Zeitpunkt 0 im akuten Stadium der Hepatitis ist - wie aus Tabl. 3 hervorgeht - mit $73,33 \pm 14,19$ mg/100 ml von den Blutzuckerwerten im post-akuten Stadium ($73,80 \pm 9,44$ mg/100 ml) und der Normalpersonen ($84,50 \pm 5,54$ mg/100 ml) nicht signifikant verschieden.

Der erniedrigte Glukoseassimilationskoeffizient des akuten Hepatitispatienten lässt im Vergleich der Mittelwertskurve entsprechende Ergebnisse erwarten. Wie in Abb. 2 dargestellt, erfolgt der Glukoseanstieg im Serum nach Beendigung der Injektion sowohl bei den Hepatitis-Patienten beider Stadien als auch bei den Normalpersonen zeitlich und mengenmässig in gleicher Weise: das Maximum der Konzentrationserhöhung wird bei allen Probanden in der 4. Minute erreicht; der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerspiegel (Tabl. 3) ist mit $357,73 \pm 42,92$ mg/100 ml in der akuten Hepatitisphase, $349,79 \pm 68,69$ mg/100 ml im Abheilungsstadium und $348,20 \pm 47,70$ mg/100 ml des Vergleichskollektivs nicht verschieden. Der abfallende Schenkel der Mittelwertskurve der Glukose für die Patienten mit akuter Hepatitis

Stadium	Zeit nach Injektion	0'	4'	14'	24'	34'	44'	64'
akut n = 15		73, 33 ± 14, 19	357, 73 ± 42, 92	291, 73 ± 41, 53	248, 80 ± 37, 25	219, 07 ± 32, 28	197, 00 ± 38, 93	152, 80 ± 45, 41
postakut n = 15		73, 80 ± 9, 44	349, 79 ± 68, 69	281, 60 ± 43, 78	226, 93 ± 52, 67	184, 87 ± 42, 03	152, 53 ± 44, 90	112, 40 ± 28, 18
normal n = 10		84, 50 ± 5, 54	348, 20 ± 47, 40	261, 0 ± 26, 10	211, 60 ± 30, 10	166, 20 ± 26, 90	131, 50 ± 25, 30	97, 60 ± 23, 70
P ₁		n.s.	n.s.	-	-	-	-	< 0, 001
P ₂		n.s.	n.s.	-	-	-	-	n.s.
akut n = 15		16, 67 ± 8, 23	87, 67 ± 71, 91	79, 47 ± 62, 69	59, 80 ± 58, 03	44, 07 ± 33, 47	43, 13 ± 30, 37	37, 00 ± 17, 59
postakut n = 15		9, 33 ± 4, 35	69, 47 ± 35, 27	61, 47 ± 55, 79	40, 67 ± 20, 49	35, 73 ± 17, 83	32, 07 ± 14, 86	27, 47 ± 16, 92
normal n = 10		8, 78 ± 2, 39	59, 89 ± 20, 45	38, 11 ± 11, 46	29, 44 ± 4, 47	24, 78 ± 5, 02	21, 00 ± 7, 50	17, 89 ± 10, 02
P ₁		< 0, 005	n.s.	-	-	-	-	< 0, 05
P ₂		n.s.	n.s.	-	-	-	-	n.s.
akut n = 15		863, 1 ± 413, 8	971, 0 ± 396, 9	831, 3 ± 444, 5	644, 3 ± 326, 2	517, 7 ± 254, 5	458, 9 ± 257, 0	405, 7 ± 278, 2
postakut n = 15		596, 0 ± 274, 5	580, 3 ± 245, 7	464, 0 ± 186, 9	348, 8 ± 153, 8	300, 8 ± 124, 6	277, 4 ± 105, 6	280, 0 ± 170, 6
normal n = 5		617, 0 ± 140, 7	552, 0 ± 207, 3	454, 8 ± 226, 7	299, 0 ± 91, 6	249, 0 ± 48, 3	168, 3 ± 72, 9	237, 0 ± 63, 8
P ₁		< 0, 001	< 0, 001	-	-	-	-	n.s.
P ₂		n.s.	n.s.	-	-	-	-	n.s.

Tabl. 3: Mittelwert und Standardabweichungen für Glukose, Insulin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach i.v. Glukosebelastung
Signifikanzprüfung: P₁ zwischen akutem und postaktem Stadium
P₂ zwischen postaktem Stadium und Normalpersonen

n.s. = nicht signifikant

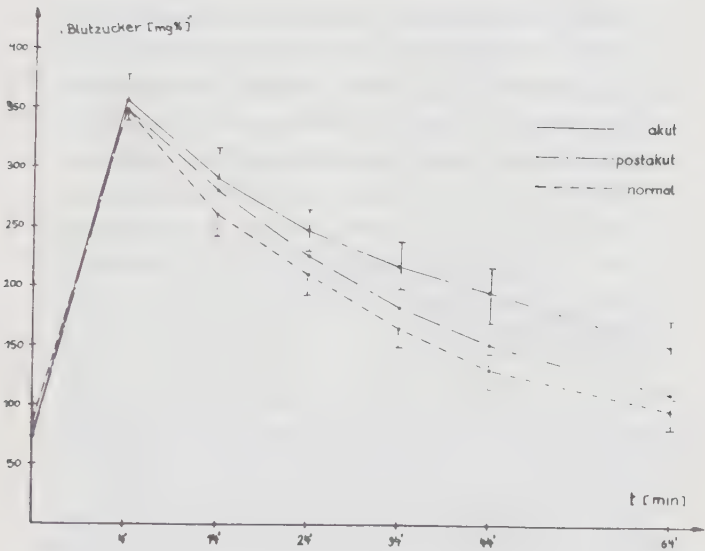


Abb. 2 Mittelwertskurven des Glucose-Toleranztestes für Glucose in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen mit Standardabweichungen

zeigt dagegen gegenüber dem entsprechenden Kurvenabschnitt der Patienten in der Abheilungsphase und den Normalpersonen einen deutlich flacheren Kurvenverlauf. Die Blutzuckerwerte der Patienten im postakuten Stadium verhalten sich dagegen während der gesamten Glukosebelastung wie die der Vergleichsgruppe, signifikante Konzentrationsunterschiede sind nicht vorhanden. Die Rückkehr des erhöhten Glukosespiegels zur Ausgangslage erfolgt bei allen drei Untersuchungsgruppen stetig und ohne grössere Schwankungen. Dem Nüchternwert angenäherte Glukosekonzentrationen können in der 64. Minute noch nicht gemessen werden.

Die Berechnung der von den einzelnen Kurven umschriebenen oberhalb des Nüchternwertes liegenden Flächen, die in ihrer Methodik bereits beschrieben worden ist, ergibt, daß, wie aus Tabl. 2 ersichtlich, die Flächenwerte im akuten Stadium, entsprechend der verzögerten Rückkehr des Blutzuckerspiegels zur Ausgangslage, mit $100,74 \pm 19,15 \text{ mg/ml} \times \text{Minute}$ deutlich höher liegen als bei den Patienten der Abheilungsphase ($84,09 \pm 23,74 \text{ mg/ml} \times \text{Minute}$) sowie bei den Normalpersonen ($66,31 \pm 15,24 \text{ mg/ml} \times \text{Minute}$). Da sowohl die Nüchternwerte als auch die Maxima der Blutzuckerkonzentrationen zur Zeit der 4. Minute bei allen drei Kollektiven in gleicher Grössenordnung liegen, kann dieser Kurvenabschnitt für die vorhandenen Flächendifferenzen nicht als ursächlich angesehen werden. Vielmehr dürften die Unterschiede auf den verzögerten Glukoseabfall im späteren Verlauf der Belastung zurückzuführen sein. Wie aus Tabl. 2 ersichtlich, kann für die Flächen unter den Glukosekurven des akuten Stadiums der Hepatitis gegenüber derjenigen der Abheilungsphase ein signifikant unterschiedliches Verhalten statistisch gesichert werden ($p < 0,005$). Die Glukoseflächen der Patienten der Abheilungs-

phase sind noch statistisch auffällig von denjenigen des gesunden Vergleichskollektivs verschieden ($p < 0,05$); eine völlige Normalisierung der Glukoseverwertung ist offenbar in diesem Stadium der Erkrankung noch nicht eingetreten. Die fast identischen Glukoseassimilationskoeffizienten beider Gruppen stehen in gewissem Gegensatz zu diesen Ergebnissen, auf die in der Diskussion noch näher eingegangen wird.

c) Verhalten des Insulins unter Glukosebelastung:

Die Nüchtern-Insulinwerte (0. Minute) der Hepatitis-Patienten sind im akuten Stadium mit $16,67 \pm 8,23 \mu\text{E/ml}$ deutlich gegenüber den Patienten der Abheilungsphase ($9,33 \pm 4,35 \mu\text{E/ml}$) und den Normalpersonen ($8,78 \pm 2,39 \mu\text{E/ml}$) erhöht (Tabl. 3). Im Gegensatz zum Nüchtern-Blutzuckerspiegel, der durch die veränderte Stoffwechsellage der akuten Hepatitis nicht beeinflusst wird, finden wir für die Insulin-Konzentrationen der Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikante Unterschiede ($p < 0,005$). Die Insulinwerte der postakuten Phase sind jedoch nicht mehr von denjenigen des gesunden Vergleichskollektivs verschieden.

Die Insulin-Einzelkurven aller Probanden stehen zeitlich in enger Beziehung zueinander und zu den Glukosekurven. Das Maximum der Insulinausschüttung wird, wie Abb. 3 wiedergibt, bei allen Personen in der 4. Minute erreicht, gefolgt von einem stetigen typischen Abfall des Insulinspiegels zum Ausgangswert, der ähnlich wie der Nüchtern-Blutzuckerspiegel, in der 64. Minute noch nicht erreicht wird. Im Durchschnitt erfolgt bei den Hepatitis-Patienten in der akuten Phase nach Glukosebelastung ein stärkerer Konzen-

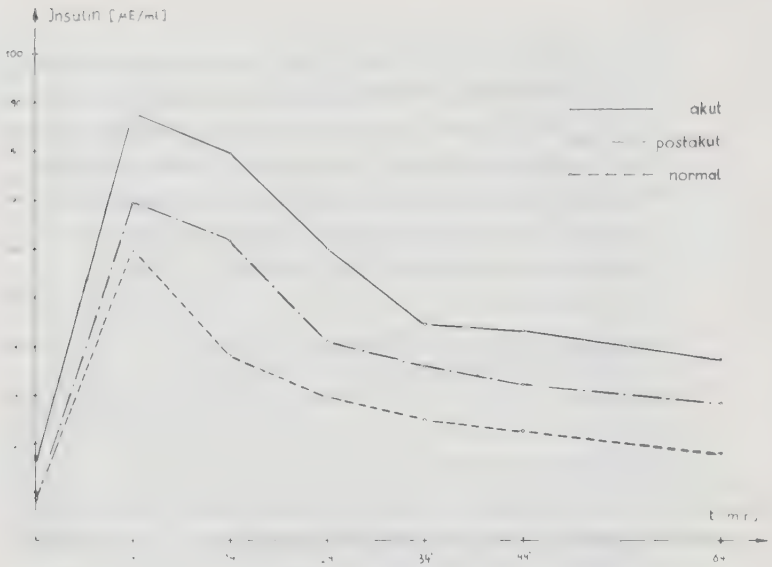


Abb. 3 Mittelwertskurven des Glucose-Toleranztestes für Insulin in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen

trationsanstieg des endogenen Insulins im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Patienten in der postakuten Phase und der Normalpersonen. Der durchschnittliche initiale Insulinanstieg erreicht im akuten Stadium mit einem Maximum von $87,67 \pm 71,91 \mu\text{E/ml}$ in der 4. Minute zwar höhere Werte, signifikante Unterschiede gegenüber den Patienten der Abheilungsphase ($69,47 \pm 35,27 \mu\text{E/ml}$) und den Normalpersonen ($59,89 \pm 20,45 \mu\text{E/ml}$) sind jedoch statistisch nicht nachzuweisen (Tabl. 3). Eine Plateau-Bildung sowie exzessiv gesteigerte Insulinwerte sind bei keinem Untersuchten zu finden. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die den Blutzuckeranstieg begleitende Erhöhung des Insulinspiegels bei jedem Probanden in individuell unterschiedlichem Maße erfolgt; man muss daher bei der Betrachtung des Mittelwertes mit entsprechend grossen Streubreiten rechnen. Einen prinzipiell von dem gesunden Vergleichskollektiv abweichenden Kurvenverlauf des Insulins der Patienten der Abheilungsphase kann mit statistischen Methoden nicht nachgewiesen werden. Unsere Beobachtungen erlauben den Schluss, daß - abgesehen von den zu jedem Zeitpunkt der Glukosebelastung erhöhten Insulinwerten - im akuten Stadium der Hepatitis ein charakteristischer pathologischer Verlauf der Mittelwertskurve oder ein abnormes Sekretionsmuster nicht erkennbar ist.

Zur Prüfung des Verhaltens des Insulinspiegels während der gesamten Zeit der Glukosebelastung wird, wie bereits im Kapitel "Methodik" beschrieben wurde, die Fläche unter der Insulinkurve oberhalb des Nüchternwertes berechnet; signifikante Unterschiede sind für keine der drei Gruppen nachweisbar.

d) Seltzer-Index

Von besonderer Bedeutung ist das Verhältnis von Insulin- und Glukoseflächen. Dieser als "Seltzer-Index" bezeichnete Quotient gibt den tatsächlichen Einfluss der Glukosezufuhr auf die endogene Insulinsekretion wieder. Der Quotient ist, wie aus Tabl. 2 hervorgeht, für die akuten Hepatitis-Patienten ($0,24 \pm 0,24$) gegenüber den Patienten der Abheilungsphase ($0,23 \pm 0,11$) und dem gesunden Vergleichskollektiv ($0,22 \pm 0,07$) fast unverändert geblieben. Signifikante Unterschiede sind für alle drei Gruppen nicht nachweisbar. Glukosereiz und entsprechende Insulinausschüttung stehen in allen drei Gruppen im gleichen Verhältnis zueinander.

e) Verhalten der freien Fettsäuren unter Glukosebelastung:

In Anbetracht der erhöhten Insulinwerte im akuten Hepatitisstadium verdient auch das Verhalten der freien Fettsäuren besondere Beachtung. Schon die Beurteilung der Nüchternwerte der freien Fettsäuren (Tabl. 3) führt uns zu interessanten Ergebnissen; im akuten Krankheitsstadium finden wir in der 0. Minute für alle Patienten mit $863,1 \pm 413,8 \mu\text{Val/l}$ gegenüber den Patienten der Abheilungsphase ($596,0 \pm 274,5 \mu\text{Val/l}$) sowie den Normalpersonen ($617 \pm 140,7 \mu\text{Val/l}$) signifikante Konzentrationsunterschiede ($p < 0,001$). Erwartungsgemäss sind die Unterschiede zwischen den Patienten der Abheilungsphase und den Normalpersonen nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der Mittelwertskurven, s. Abb. 4, sei nochmals auf die enge zeitliche Beziehung der Messgrössen Glukose, Insulin und freie Fettsäuren hingewiesen. Nach

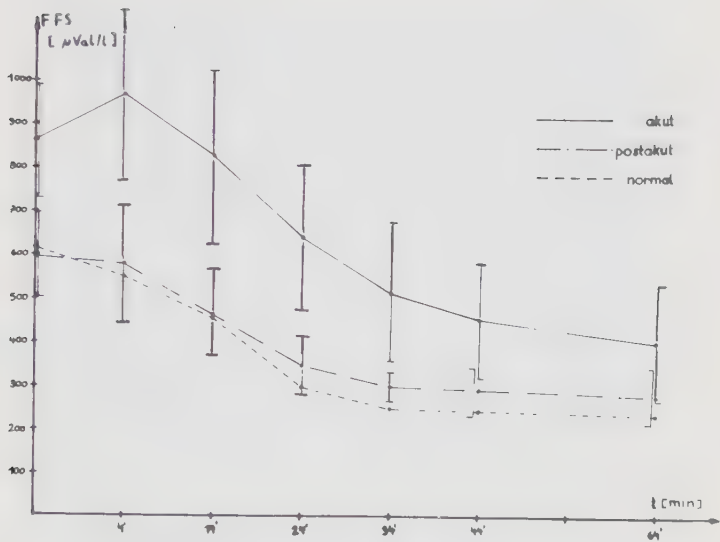


Abb. 4 Mittelwertskurven des Glucose-Toleranztestes für freie Fettsäuren in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen mit Standardabweichungen

Glukosebelastung kommt es bei den Patienten im akuten Stadium zu einem nicht sehr ausgeprägten initialen Anstieg der Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren um durchschnittlich $100 \mu\text{Val/l}$ bis zur 4. Minute, um dann in einem typischen kontinuierlichen Abfall überzugehen. Die freien Fettsäuren der Patienten im postakuten Stadium wie die der Normalpersonen zeigen ein ähnliches Verhalten, die initiale Konzentrationssteigerung bis zur 4. Minute fehlt jedoch. Auffallend ist es allerdings, daß sich diese Vorgänge auf einem niedrigeren Niveau abspielen. Die z. B. zur Zeit der 4. Minute gemessenen Werte der freien Fettsäuren sind im akuten Stadium ($971,0 \pm 396,9 \mu\text{Val/l}$) im Vergleich zur postakuten Phase ($580,3 \pm 245,7 \mu\text{Val/l}$) und den Normalpersonen ($552,0 \pm 207,3 \mu\text{Val/l}$) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die Konzentrationen der freien Fettsäuren der Patienten der Abheilungsphase und der gesunden Vergleichspersonen sind einander sehr ähnlich, der Verlauf der Mittelwertskurven ist nicht verschieden. Wie aus dem Kurvenverlauf ersichtlich, erfolgt der Abfall der freien Fettsäuren des akuten Stadiums der Hepatitis wesentlich steller als der der beiden anderen Gruppen. In der 64. Minute der Glukosebelastung ist mit statistischen Methoden zwischen den Werten der Patienten des akuten Stadiums ($405,7 \pm 278,2 \mu\text{Val/l}$) und den Patienten der Abheilungsphase ($280,0 \pm 170,6 \mu\text{Val/l}$) sowie den Normalpersonen ($237,0 \pm 63,8 \mu\text{Val/l}$) kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Um die gesamten Konzentrationsverschiebungen im Laufe einer Glukosebelastung zu erfassen, haben wir wieder eine Flächenberechnung unter den Kurven der freien Fettsäuren durchgeführt (Tabl. 2). Der differente Kurvenverlauf lässt auch für die Summe der Einzelflächen einen charakteristischen Befund

erwarten; der Mittelwert der Flächen der freien Fettsäuren im akuten Hepatitis-Stadium ist mit $38,78 \pm 16,35 \mu\text{Val/ml} \times \text{Minute}$ signifikant ($p < 0,005$) gegenüber den entsprechenden Flächen der Patienten der Abheilungsphase ($22,16 \pm 7,90 \mu\text{Val/ml} \times \text{Minute}$) erhöht. Für die postakute Phase ergibt sich im Vergleich zu den gesunden Vergleichspersonen ($20,16 \pm 6,92 \mu\text{Val/ml} \times \text{Minute}$) gemäss ihren fast identischen Kurvenverläufen kein signifikant verschiedener mittlerer Flächenwert. Wir kommen also zu dem Ergebnis, daß die Spiegel der freien Fettsäuren im akuten Stadium der Hepatitis signifikant erhöht sind, dass jedoch nach Glukosegabe ein rascher und steiler Abfall der freien Fettsäuren einsetzt. Im postakuten Stadium der Hepatitis sind Nüchternwerte und Abfall nach Glukosegabe wieder normalisiert.

f) Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse:

1. Der Glukoseassimilationskoeffizient hat in der akuten Phase der Hepatitis einen signifikant niedrigeren Wert als in der Ausheilungsphase und bei dem gesunden Vergleichskollektiv, liegt jedoch nicht im diabetischen Bereich. Die K-Werte der Hepatitis-Patienten des postakuten Stadiums und der Normalpersonen sind nicht voneinander verschieden.
2. Die Nüchternwerte für Glukose sind im akuten Stadium der Hepatitis nicht signifikant von den Werten der Abheilungsphase und bei Gesunden verschieden; jedoch finden sich im akuten Stadium der Hepatitis signifikant erhöhte Nüchternwerte für Insulin und freie Fettsäuren.
3. Konzentrationsänderungen sowohl des Blutzuckers als auch des Insulins und der freien Fettsäuren unter Glukosebelastung sind zeitlich streng korreliert; ein Maximum des

Anstiegs wird bei Glukose und Insulin in der 4. Minute erreicht, gefolgt von einem stetigen Abfall, der im Falle des akuten Stadiums der Hepatitis insgesamt etwas verzögert und flacher verläuft; Ausgangswerte können in der 64. Minute bei keinem der drei Untersuchungsgruppen gemessen werden. Die freien Fettsäuren reagieren auf Glukosegabe in beiden Stadien der Erkrankung ebenso wie bei Gesunden mit einem prompten Abfall bis zu einem Minimum zwischen der 64. und 84. Minute.

4. Bei integrativer Betrachtung aller Messwerte für Glukose und freie Fettsäuren im Verlauf des Glukosetoleranztestes findet man für beide Stoffwechseigrößen signifikant höhere Flächenwerte im akuten Stadium der Hepatitis als in der post-akuten Phase oder bei Normalpersonen. Für die Insulinflächen lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sichern, wenngleich auch die Insulinflächen im akuten Stadium höher liegen.

Die Mittelwerte der Seltzer-Indizes sind in allen drei Gruppen nahezu identisch.

II. Intravenöse Insulinbelastung

Bei 9 Patienten mit akuter Hepatitis und bei 10 normgewichtigen und stoffwechselgesunden Vergleichspersonen wurde eine intravenöse Insulinbelastung durchgeführt. Von den Hepatitis-Patienten wurden nur diejenigen zum Test zugelassen, die eine typische klinische Symptomatik mit entsprechenden Laborwerten aufwiesen. Die wichtigsten Laboruntersuchungen sind in Tab. 4 aufgeführt. Im Mittel stark erhöht waren vor allem die Transaminasen (SGOT: $578,4 \pm 155,8$ mU/ml; SGPT: $848,0 \pm 149,6$ mU/ml) und das Bilirubin ($6,7 \pm 1,4$ mg/100 ml). Störungen im Blutge-

Stadium	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg/100ml)	Cholesterin (mg/100ml)	Triglyzeride	Alters- grenzen	Gewichts- index
akut n = 9	578, 4 ± 155, 8	848, 0 ± 149, 6	6, 7 ± 1, 4	235, 3 ± 61, 0	186, 1 ± 37, 5	20 - 35 J.	1, 0
postakut n = 9	16, 9 ± 5, 7	26, 0 ± 7, 7	0, 8 ± 0, 2	239, 3 ± 24, 9	149, 2 ± 26, 1		
normal n = 10	< 12	< 12	< 1, 0	< 250	< 160	20 - 35 J.	1, 0
P ₁	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001	-	-	-	-
P ₂	-	-	-	-	-	-	-

Tabl. 4: Klinisch-chemische Daten der untersuchten Patienten und der gesunden Kontrollpersonen
Mittelwerte und Standardabweichung nach Insulin-Belastung
Signifikanzprüfung: P₁ - zwischen akutem und postakutem Stadium
P₂ = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe
n. S. = nicht signifikant

rinnungssystem als Ausdruck der gestörten Synthesekapazität der Leber zeigten sich besonders in der Verminderung des Faktors II (64 %). Das Körpergewicht aller Patienten lag im Bereich der Norm (Schall-Index = 0,97).

a) Das Verhalten der Glukose unter intravenöser Insulinbelastung:

Die Nüchternwerte der Blutzuckerkonzentrationen in der 0. Minute während des akuten Krankheitsverlaufes entsprechen, wie aus Tabl. 5 hervorgeht, in ihrer Höhe den Werten des gesunden Vergleichskollektivs. Hypoglykämische oder hyperglykämische Werte sind bei keinem unserer Patienten beobachtet worden. Bemerkenswert dagegen ist das Verhalten des Blutzuckers unter Belastungsbedingungen.

Alle Patienten reagieren im akuten wie auch im postakuten Stadium der Hepatitis auf die Insulininjektion ebenso wie die Normalpersonen mit einem sofortigen gleichmässigen Absinken des Blutzuckerspiegels, dessen Minimum bei allen zur 30. Minute erreicht wird. Quantitativ ergibt sich jedoch, wie in Abb. 5 dargestellt, in der akuten Phase der Hepatitis eine auffallend verminderte Blutzuckersenkung nach exogenem Insulin. Der Verlauf der Blutzuckerkurve ist im akuten Zustand gegenüber dem Abheilungsstadium deutlich flacher, die Mittelwerte der Glukosekonzentration im Blut in der 15. Minute ($52,4 \pm 2,7$ mg/100 ml gegenüber $44,2 \pm 1,6$ mg/100 ml) und in der 30. Minute ($44,0 \pm 3,9$ mg/100 ml gegenüber $31,9 \pm 1,8$ mg/100 ml) der Insulinbelastung sind signifikant verschieden (Tabl. 5). Die Blutzuckerkurven der postakuten Hepatitiden zeigen dagegen - gegenüber denjenigen der gesunden Personen - einen fast identischen Verlauf, die Glukosewerte beider Kollektive weichen zu keinem Zeitpunkt der Belastung wesentlich voneinander ab.

Zeit nach Stadium Injektion		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Glucose	akut n = 9	76,3 ± 2,5	52,4 ± 2,7	44,0 ± 3,0	53,2 ± 2,0	60,1 ± 2,4	68,4 ± 1,7	73,5 ± 1,9
	postakut n = 9	77,8 ± 2,7	44,2 ± 1,6	31,9 ± 1,8	52,4 ± 2,4	62,7 ± 1,7	71,5 ± 2,4	76,0 ± 2,8
	normal n = 10	79,0 ± 3,3	44,6 ± 3,7	32,2 ± 1,4	50,9 ± 3,8	60,4 ± 3,3	70,0 ± 2,5	75,8 ± 3,0
	P ₁	n.s.	< 0,001	< 0,001	-	-	-	-
	P ₂	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-	-
fr. Glycerin	akut n = 9	73,7 ± 3,7	44,8 ± 38,7	31,8 ± 34,7	55,1 ± 22,8	84,0 ± 32,6	96,1 ± 33,1	94,4 ± 26,4
	postakut n = 9	61,3 ± 7,1	34,2 ± 10,1	16,9 ± 9,7	44,2 ± 14,3	58,4 ± 12,9	72,4 ± 13,1	75,1 ± 15,3
	normal n = 10	61,3 ± 16,9	37,0 ± 16,3	23,7 ± 23,3	42,4 ± 23,5	57,4 ± 14,1	64,7 ± 18,1	67,2 ± 19,7
	P ₁	< 0,001	-	-	-	-	-	-
	P ₂	n.s.	-	-	-	-	-	-
S	akut n = 9	0,98 ± 0,06	0,86 ± 0,06	0,70 ± 0,09	0,78 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,94 ± 0,11	1,03 ± 0,16
	postakut n = 9	0,56 ± 0,11	0,42 ± 0,10	0,27 ± 0,12	0,38 ± 0,09	0,47 ± 0,10	0,53 ± 0,09	0,60 ± 0,08
	normal n = 10	0,63 ± 0,18	0,48 ± 0,15	0,34 ± 0,15	0,42 ± 0,15	0,47 ± 0,15	0,55 ± 0,16	0,61 ± 0,16
	P ₁	< 0,001	-	-	-	-	-	-
	P ₂	n.s.	-	-	-	-	-	-

Tabl. 5:

Mittelwerte und Standardabweichungen für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren, im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Belastung

Signifikanzprüfung: P₁ zwischen akutem und postaktem Stadium

P₂ zwischen postaktem Stadium und Kontrollgruppe

n.s. = nicht signifikant

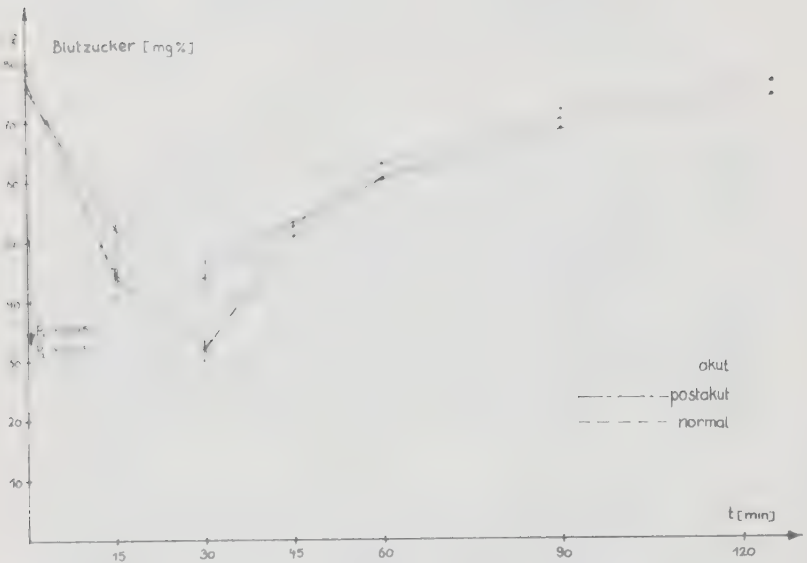


Abb. 5 Mittelwertskurven des Insulin-Belastungstestes mit Standardabweichungen für Glucose in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen
 P_1 = zwischen akutem und postakutem Stadium
 P_2 = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

Die Rückkehr der Blutzuckerkurven zum Ausgangswert erfolgt bei den Patienten im akuten und im postakuten Stadium sowie bei den Normalpersonen innerhalb des gleichen Zeitraumes, d. h., der Ausgangswert ist bei allen Untersuchten durchschnittlich zwischen der 90. und 120. Minute nach Belastungsbeginn wieder erreicht (Abb. 5). Die Erklärung für die verminderte Senkung der Glukose kann nicht, wie bereits erwähnt, in einer veränderten Ausgangslage des Nüchtern-Blutzuckerspiegels gesehen werden; in Abb. 6 sind die während der Insulinbelastung gemessenen Glukosewerte abzüglich des Nüchternwertes graphisch dargestellt. Diese Art der Betrachtungsweise bestätigt recht deutlich unsere Beobachtung, daß bei der akuten Hepatitis die Glukosesenkung auf exogen zugeführtes Insulin zwar zeitlich unverändert erfolgt, in ihrem Ausmass jedoch offensichtlich geringer ist. Zur 30. Minute des Insulinbelastungstests sind die Delta-Glukosewerte der Hepatitis-Patienten der akuten gegenüber der postakuten Phase, wie aus Tabl. 6 ersichtlich, signifikant erniedrigt ($p < 0,001$); die Patienten der Abheilungsphase und die Normalpersonen unterscheiden sich in ihrem Delta 0/30-Glukosewert erwartungsgemäss nicht voneinander. Zusätzlich sei erwähnt, dass der abgeflachte Verlauf der Blutzuckerkurve nur in der akuten Krankheitsphase beobachtet werden kann, im postakuten Stadium sind bereits wieder dem gesunden Vergleichskollektiv entsprechende Glukosekonzentrationen im Serum zu jedem Zeitpunkt der Belastung vorhanden.

Die Tatsache, dass die Patienten im akuten Stadium gegenüber den beiden anderen Untersuchungsgruppen auf die nach Insulin folgende Senkung der Glukose im Serum weniger auffallend klinische Symptome, wie Schweißausbrüche, Heißhunger und Zittern boten, steht in gutem Einklang mit unseren bisherigen Beobachtungen.

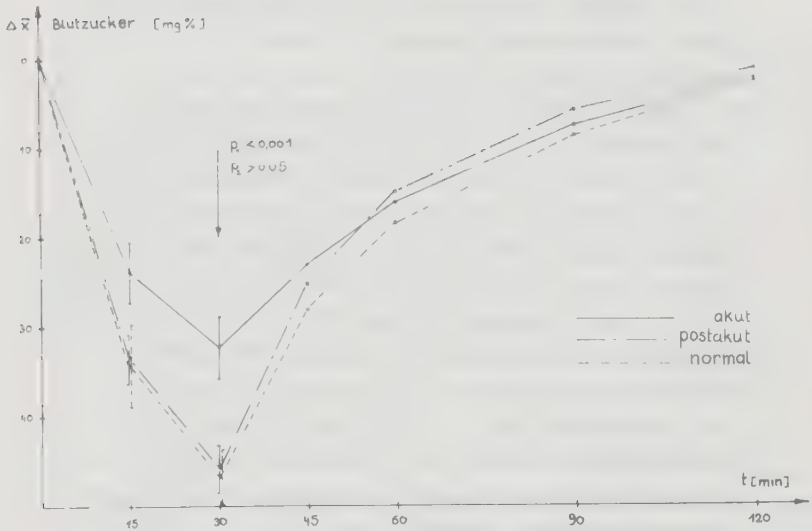


Abb. 6 Delta-Kurven des Insulin-Belastungstestes mit Standardabweichungen für Glucose in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen

P_1 = zwischen akutem und postakutem Stadium

P_2 = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

Stadium	Zeit nach Injektion	0	15	30	45	60	90	120
akut								
n = 9			23,9 ± 3,4	32,3 ± 3,5	23,1 ± 3,3	16,2 ± 2,8	7,9 ± 2,5	2,8 ± 0,8
postakut			33,5 ± 2,8	45,9 ± 2,7	25,3 ± 3,3	15,1 ± 2,5	6,2 ± 1,1	1,8 ± 1,0
n = 9								
normal			34,4 ± 4,6	46,8 ± 3,0	28,1 ± 4,3	18,6 ± 3,3	9,0 ± 2,3	3,2 ± 1,1
n = 10								
P ₁		< 0,001	< 0,001		-	-	-	-
P ₂		n.s.	n.s.		-	-	-	-
akut								
n = 9			28,9 ± 13,6	41,9 ± 24,9	18,5 ± 21,6	-10,3 ± 32,9	-18,2 ± 30,7	-16,5 ± 26,0
postakut			27,1 ± 8,5	44,4 ± 6,9	17,1 ± 12,8	2,9 ± 6,9	-11,1 ± 8,4	-13,8 ± 11,0
n = 9								
normal			24,3 ± 11,9	37,6 ± 18,6	18,1 ± 19,0	3,9 ± 18,0	-3,4 ± 20,1	-5,9 ± 19,8
n = 10								
P ₁			-	n.s.	-	-	-	-
P ₂			-	n.s.	-	-	-	-
akut								
n = 9			0,12 ± 0,03	0,28 ± 0,08	0,20 ± 0,06	0,12 ± 0,06	0,03 ± 0,09	-0,05 ± 0,14
postakut			0,14 ± 0,02	0,30 ± 0,03	0,19 ± 0,06	0,09 ± 0,04	0,04 ± 0,05	-0,03 ± 0,07
n = 9								
normal			0,14 ± 0,05	0,28 ± 0,09	0,21 ± 0,09	0,16 ± 0,09	0,07 ± 0,06	0,02 ± 0,05
n = 10								
P ₁			-	n.s.	-	-	-	-
P ₂			-	n.s.	-	-	-	-

fr. Glycerin

Glucose

F F S

Tabl. 6:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Delta-Werte für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Belastung

Signifikanzprüfung: P₁ = zwischen akutem und postakutem Stadium

P₂ = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

n.s. = nicht signifikant

Auf die Differenzierung des Glukoseverhaltens während der Insulinbelastung nach Art des Glukoseassimilationskoeffizienten des Glukosetoleranztestes musste wegen des größeren Zeitmaßes verzichtet werden. Aus dem gleichen Grund ist eine genaue Flächenberechnung unter der Blutzuckerkurve als trennendes Kriterium nicht möglich. Zur deskriptiven zahlenmässigen Erfassung des gesamten Kurvenablaufes haben wir daher das T-Wert-Verfahren angewendet; seine Darstellungsweise ist bereits im Kapitel "Methodik" erläutert worden. Auf eine Zusammenfassung der T-Werte aller Probanden sei in Tabl. 7 hingewiesen. Der T-Wert der Glukoseflächen des akuten Stadiums der Hepatitis ist gegenüber der postakuten Phase und den Normalpersonen signifikant kleiner ($p < 0,005$). Diese Unterschiede im T-Wert sind für das akute Stadium durch den signifikant verringerten Glukoseabfall hinreichend erklärt. Die T-Werte der beiden anderen Untersuchungsgruppen sind erwartungsgemäss nicht mehr voneinander verschieden.

b) Das Verhalten des freien Glycerins unter intravenöser Insulinbelastung:

Im Gegensatz zu den Nüchternblutzuckerwerten weisen die Serumkonzentrationen in der 0. Minute für das freie Glycerin (Tabl. 5) bei den Hepatitis-Patienten im akuten gegenüber dem postakuten Stadium signifikant höhere Werte auf ($p < 0,001$); die Nüchternwerte der Patienten im Abheilungsstadium sind dagegen gegenüber dem Vergleichskollektiv nicht mehr verschieden. Die Erhöhung der Serumkonzentrationen des freien Glycerins scheint somit in direktem Zusammenhang zur akuten Hepatitis zu stehen.

glucose	Stadium			Stadium			
	akut	postakut	normal	fr. Glycerin	akut	postakut	normal
1	95,5	129,5	138,5		14,0	45,5	69,0
2	106,0	139,0	137,0		66,0	49,5	76,0
3	112,5	145,5	156,5		123,0	42,5	27,0
4	118,5	125,0	143,0		-17,0	114,5	69,0
5	124,5	145,0	158,0		124,0	82,5	54,5
6	89,5	126,0	145,5		63,0	87,5	-3,5
7	138,0	153,5	147,0		96,0	139,0	145,0
8	111,0	118,5	146,0		50,0	70,5	116,0
9	108,5	134,0	107,0		194,5	140,5	71,5
10			155,5				161,0

X	111,55±14,58	135,11±11,47	143,40±14,70	79,28±63,54	85,78±38,26	78,55±50,36
P ₁	< 0,005			> 0,05		
P ₂				> 0,05		

FS		Stadium	
	akut	postakut	normal
1	126,5	83,5	53,5
2	82,0	83,0	79,0
3	79,5	87,5	128,5
4	86,0	94,5	82,5
5	79,5	110,5	124,5
6	90,0	70,5	111,0
7	88,0	103,0	75,5
8	115,0	92,5	77,0
9	154,5	123,0	79,5
10			169,5
X	100,11±26,22	94,22±15,90	98,05±34,62
P ₁	> 0,05		
P ₂	> 0,05		

Tbl. 7: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis bei Kontrollpersonen nach Insulin-Belastung

Signifikanzprüfung:

P₁ = zwischen akutem und postakutem Stadium

P₂ = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

Abb. 7 zeigt die Mittelwertskurven für das freie Glycerin in den drei untersuchten Gruppen unter Insulinbelastung: nach Insulingabe erfolgt ein prompter Abfall der Glycerinwerte mit einem Minimum in der 30. Minute; danach steigen die Werte wieder an und erreichen im Schnitt zur 60. Minute den Ausgangswert. In der letzten Testperiode ist eine weitere Erhöhung der Serumkonzentrationen bis zum Ende der Beobachtungszeit festzustellen. Der zeitliche und formale Ablauf der Glycerinkurven der Hepatitis-Patienten im akuten Stadium zeigt, abgesehen von den erhöhten Ausgangswerten, keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zu den Kurven der Patienten der Abheilungsphase und den Normalpersonen.

Das quantitative Ausmaß der Senkung der Glycerinwerte nach Insulin lässt sich mit Hilfe der entsprechenden Delta-Werte 0/30 erfassen. Wie aus Tabl. 5 und 6 und Abb. 8 hervorgeht, bestehen bezüglich dieses Wertes keine Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen; das heisst also, die Glycerinwerte fallen um jeweils den gleichen Betrag von etwa 40 $\mu\text{Mol/l}$ innerhalb von 30 Minuten nach Insulingabe ab; allerdings bewegt sich dieser Abfall im akuten Stadium auf einem insgesamt höheren Niveau.

Die integrative Erfassung des gesamten Kurvenverlaufes des freien Glycerins mit Hilfe des T-Wertes ergibt, wie aus Tabl. 7 ersichtlich, bei vergleichender Betrachtung keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen; die individuellen Schwankungen der Einzelwerte sind jeweils groß.

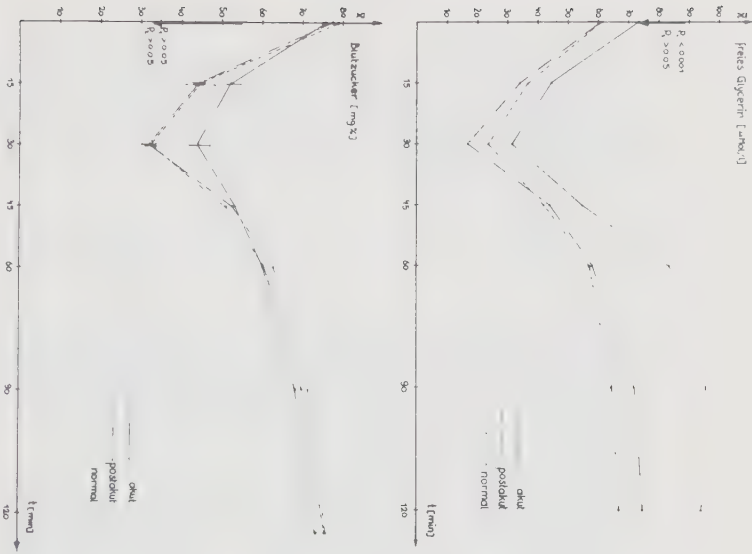


Abb. 7 Mittelwertkurven für freies Glycerin in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zur den zugehörigen Blutzuckerkurven

Insulin-Belastungstest

$$P_1 = \text{akut/postakut}$$

$$P_2 = \text{postakut/normal}$$

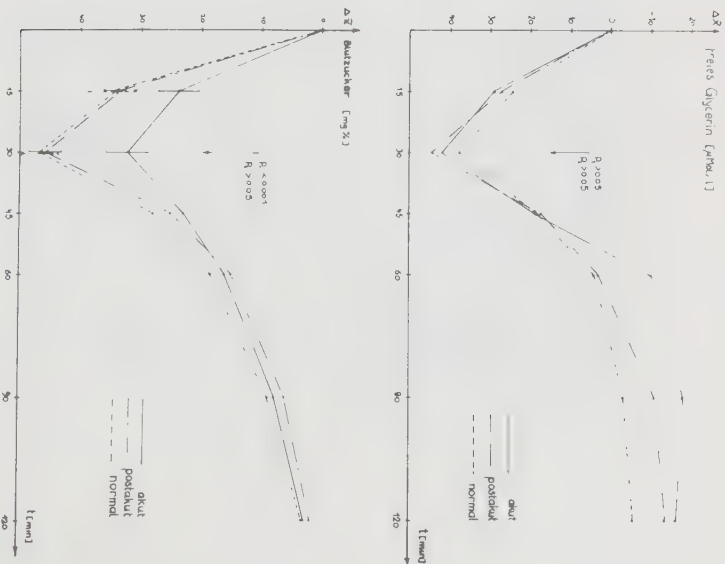


Abb. 8 Delta-Kurven für freies Glycerin in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zugehörigen Blutzuckerkurven

Insgesamt lässt also der Einfluss des Insulins auf die Konzentration des freien Glycerins im akuten Stadium der Hepatitis keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Normalpersonen und Patienten im Abheilungsstadium erkennen.

c) Das Verhalten der freien Fettsäuren unter Insulinbelastung:

Analog zu den erhöhten Nüchternwerten des freien Glycerins sind, wie in Tabl. 5 dargestellt, auch die Konzentrationen der freien Fettsäuren des akuten Stadiums der Hepatitis in der 0. Minute gegenüber den Patienten der Abheilungsphase und den Normalpersonen signifikant erhöht ($p < 0,001$). Zwischen den beiden letzten Gruppen können unterschiedliche Nüchternwerte nicht mehr beobachtet werden. Im Zusammenhang mit dem intravenösen Glukosetoleranztest sind entsprechende Befunde bereits beschrieben worden.

Nach intravenöser Insulingabe setzt ein Abfall der freien Fettsäuren in allen drei untersuchten Gruppen ein, der nach 30 Minuten seinen Tiefpunkt erreicht; danach steigen die Werte wieder an, bis sie zwischen der 90. und 120. Minute der Belastung wieder der Ausgangslage entsprechen (vergl. Abb. 9). Entsprechend den signifikant erhöhten Ausgangswerten findet der geschilderte Abfall der freien Fettsäuren im akuten Stadium der Hepatitis auf einem insgesamt deutlich höheren Niveau statt. Der absolute Abfall der Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren vom Ausgangswert bis zur 30. Minute ist in allen drei Gruppen nahezu gleich gross, wie aus Tabl. 6 und Abb. 10 ersichtlich; er beträgt etwa 0,3 mVal/l. Auch der Wiederanstieg der Konzentrationen ist quantitativ und zeitlich in allen drei Gruppen gleich (Abb. 10).

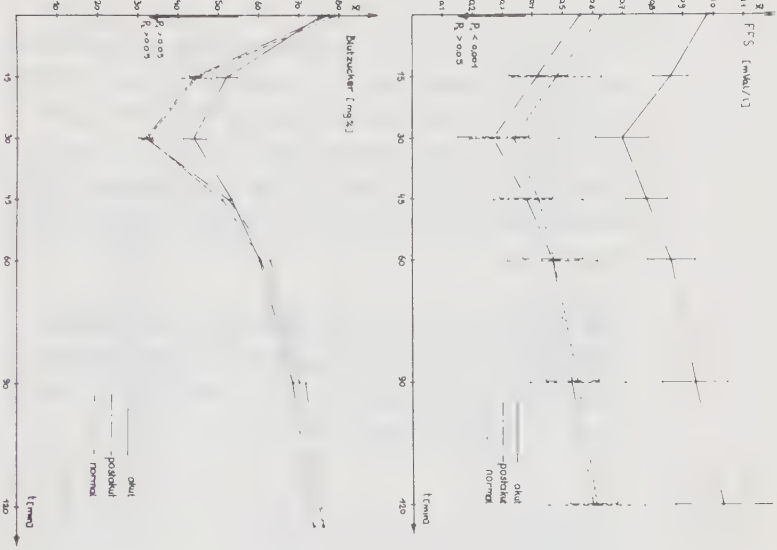


Abb. 9

Mittelwertskurven für freie Fettsäuren in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zugehörigen Blutzuckerkurven

Insulin-Belastungstest

P_1 = akut/postakut
 P_2 = postakut/normal

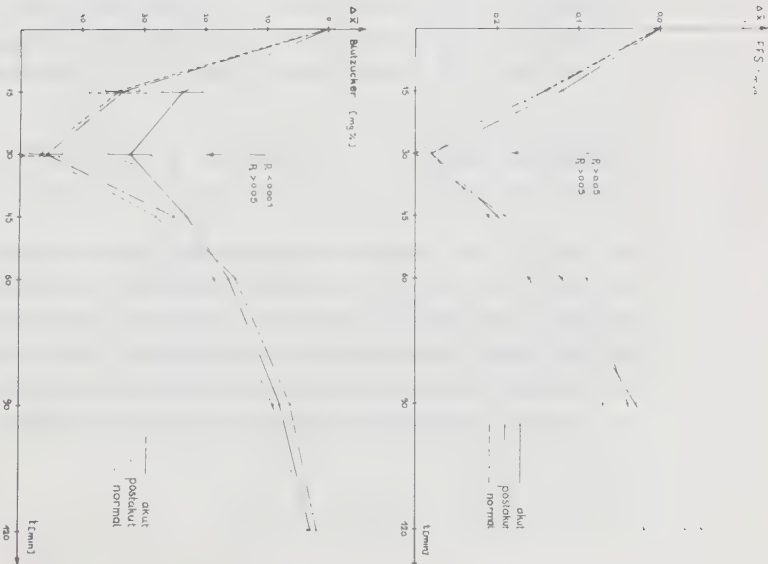


Abb. 10

Delta-Werte für freie Fettsäuren in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zugehörigen Blutzuckerkurven

Die zahlenmässige Erfassung des gesamten Kurvenablaufes der freien Fettsäuren bei i. v. Insulingabe erfolgt mit Hilfe des T-Wertes. Eine vergleichende Gegenüberstellung der Einzelwerte der drei Gruppen (Tab. 7) zeigt, dass die T-Werte im akuten Stadium sich nicht von den entsprechenden Werten der Patienten der Abheilungsphase sowie der Normalpersonen unterscheiden.

Insgesamt zeigen die Konzentrationsänderungen von freiem Glycerin und freien Fettsäuren, dass der antilipolytische Effekt des exogenen Insulins auch im akuten Stadium der Hepatitis unvermindert nachweisbar ist.

III. Intravenöse Insulin-Heparin-Belastung

Bei 12 Patienten mit akuter Hepatitis und bei 10 Normalpersonen wurde eine Insulin-Heparin-Belastung durchgeführt. Die Auswahl der Probanden erfolgte nach den gleichen Kriterien, die auch für die Versuchspersonen des Glukosetoleranztestes und des einfachen Insulin-Belastungstestes angewandt wurden. Die wichtigsten Laboruntersuchungen sind in Tabl. 8 zusammengefasst.

a) Das Verhalten des freien Glycerins und der freien Fettsäuren unter Insulin-Heparin-Belastung:

Wie schon bei der Darstellung der bisherigen Untersuchungen hervorgehoben wurde, ist auch im vorliegenden Kollektiv eine signifikante Erhöhung der Nüchternwerte von freiem Glycerin und freien Fettsäuren im akuten Stadium der Hepatitis gegenüber den Patienten des Abheilungsstadiums und den Normalpersonen zu verzeichnen ($p < 0,001$). Die Serumkonzentrationen des freien Glycerins

	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Triglyceride (mg/100 ml)	Alters- grenze	Gewichts- index
Stadium							
akut n = 12	552, 4 ± 314, 7	809, 2 ± 375, 2	7, 2 ± 3, 8	219, 2 ± 58, 5	211, 5 ± 69, 7	20 - 35 J	0, 97 ± 0, 05
postakut n = 12	17, 8 ± 5, 9	28, 1 ± 8, 9	0, 9 ± 0, 2	231, 7 ± 40, 9	133, 0 ± 66, 8		
normal n = 10	< 12	< 12	< 1, 0	< 250	< 160	20 - 35 J	1, 0
P ₁	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001	-	-	-	-
P ₂	-	-	-	-	-	-	-

Tabl. 8: klinisch-chemische Daten der untersuchten Patienten und der gesunden Kontrollpersonen
Mittelwerte und Standardabweichungen nach Insulin-Heparin-Belastung

Signifikanzprüfung: P₁ = zwischen akutem und postaktem Stadium

P₂ = zwischen postaktem Stadium und Kontrollgruppe

n. s. = nicht signifikant

und der freien Fettsäuren der beiden letzten Untersuchungsgruppen sind auch hier nicht mehr voneinander verschieden (Tabl. 9).

Durch die gleichzeitig mit der Insulin-Applikation verabreichte Heparinmenge wird eine Hydrolyse der zirkulierenden Triglyceride ausgelöst, die zu einem raschen und steilen Anstieg der Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerins führt. Das Maximum wird in der 15. Minute erreicht, anschliessend fallen die Werte zum Ausgangspunkt ab, der in der Regel in der 60. Minute erreicht wird und von einem geringen Wiederanstieg der Werte bis zur 120. Minute gefolgt wird. Dieser Ablauf der Konzentrationsänderungen ist formal in allen drei untersuchten Gruppen identisch. Bezüglich des quantitativen Ausmaßes ergeben sich allerdings Unterschiede, die im folgenden näher zu beschreiben sind:

1) Freies Glycerin:

Als erster interessanter Punkt ist zu vermerken, daß - wie aus Abb. 11 ersichtlich - der maximale Anstieg des freien Glycerins zur 15. Minute bei den Patienten des akuten Stadiums der Hepatitis und bei Gesunden bis zur gleichen Höhe erfolgt. Die tatsächlichen Konzentrationsänderungen des freien Glycerins bei Normalpersonen sind jedoch infolge der niedrigeren Ausgangslage gegenüber dem akuten Stadium erhöht. Für die Abheilungsphase lassen sich zur 15. Minute im Vergleich zu den beiden anderen Untersuchungsgruppen noch stärker erhöhte Serumwerte nachweisen. Der anschliessende Abfall erfolgt jedoch in allen drei Kollektiven zeitlich parallel und prompt. Dies kommt in der graphischen Darstellung der Delta-Glycerin-Werte deutlich zum Ausdruck (Abb. 12). Ergänzend zu diesen

Zeit nach Stadium Injektion	0 '	15 '	30 '	45 '	60 '	90 '	120 '
akut n = 12	77,8 ± 4,7	59,3 ± 7,4	45,0 ± 10,0	52,2 ± 9,3	61,3 ± 9,6	70,6 ± 9,1	74,4 ± 7,5
postakut n = 12	77,2 ± 5,8	41,3 ± 4,9	28,6 ± 4,5	43,2 ± 7,5	53,9 ± 9,2	66,3 ± 6,0	74,4 ± 4,5
normal n = 10	76,2 ± 7,1	40,2 ± 8,9	29,4 ± 4,4	47,5 ± 7,9	55,9 ± 8,7	65,5 ± 8,1	73,4 ± 2,3
P ₁	n.s.	-	< 0,001	-	-	-	-
P ₂	n.s.	-	n.s.	-	-	-	-
akut n = 12	79,0 ± 36,0	312,3 ± 125,1	187,7 ± 102,2	139,6 ± 90,8	114,7 ± 76,8	128,8 ± 61,3	165,9 ± 76,3
postakut n = 12	33,7 ± 20,2	417,6 ± 98,5	284,5 ± 82,0	171,0 ± 88,5	102,4 ± 53,1	150,5 ± 70,9	187,7 ± 72,6
normal n = 10	45,6 ± 12,7	294,1 ± 101,0	228,7 ± 101,9	139,9 ± 69,2	94,2 ± 63,1	84,7 ± 22,2	96,6 ± 18,5
P ₁	< 0,001	-	-	-	-	-	-
P ₂	n.s.	-	-	-	-	-	-
akut n = 12	1,0 ± 0,4	1,9 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4
postakut n = 12	0,5 ± 0,1	1,8 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3
normal n = 10	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2
P ₁	< 0,001	-	-	-	-	-	-
P ₂	n.s.	-	-	-	-	-	-

Glucose fr. Glycerin F F S

Tabl. 9 : Mittelwerte und Standardabweichungen für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Heparin-Belastung

Signifikanzprüfung: P₁ = zwischen akutem und postaktem Stadium

P₂ = zwischen postaktem Stadium und Kontrollgruppe

n.s. = nicht signifikant



P_1 = akut/postakut

P_2 = postakut/normal

Insulin-Heparin-Belastungstest

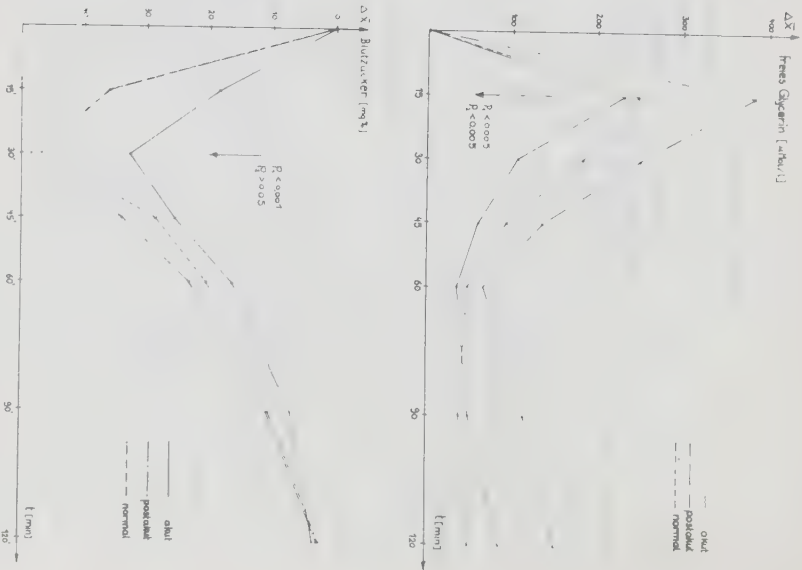


Abb. 11

Mittelwertskurven für freies Glycerin in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zuge-

Abb. 12

Delta-Werte für freies Glycerin in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zuge-

Mittelwertskurven sei darauf hingewiesen, daß die individuellen Schwankungen der Einzelwerte gross sind; die Schaubilder sind somit nur als Dokumentation der charakteristischen Veränderungen zu werten.

Wie aus Tabl. 10 ersichtlich, können in der 15. Minute der Belastung signifikant niedrigere Anstiege für das freie Glycerin bei Patienten im akuten Stadium gegenüber den in der Abheilungsphase befindlichen Patienten statistisch gesichert werden ($p < 0,005$). Der Glycerinanstieg der Hepatitis-Patienten in der Abheilungsphase ist gegenüber dem akuten Stadium sowie den gesunden Vergleichspersonen signifikant höher ($p < 0,005$). Dagegen lassen sich keine signifikanten Unterschiede der Delta-15-Minuten-Werte bei Patienten im akuten Stadium und bei Normalpersonen nachweisen.

Die integrative Erfassung der Kurvenverlaufes des freien Glycerins mit Hilfe des T-Wertes bestätigt, dass die Konzentrationsänderungen des freien Glycerins unter Insulin-Heparin-Belastung bei den Patienten der Abheilungsphase auffällig grösser sind als bei den Patienten des akuten Stadiums und bei den Normalpersonen ($p < 0,05$). Wie aus Tabl. 11 ersichtlich, sind die individuellen Schwankungen der Einzelwerte allerdings recht gross.

2) Freie Fettsäuren:

Im Unterschied zu den Befunden, die bei der Betrachtung des Glycerinverhaltens unter Insulin-Heparin-Belastung erhoben wurden, liegen - wie aus Abb. 13 und Tabl. 9 ersichtlich - die

Zeit nach
Injektion

Stadium	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
akut n = 12		18,5 ± 6,7	32,8 ± 9,8	25,6 ± 9,5	16,5 ± 8,5	7,2 ± 7,0	3,4 ± 4,5
postakut n = 12		35,9 ± 6,7	48,5 ± 7,2	34,0 ± 8,5	23,3 ± 9,6	10,9 ± 5,2	2,8 ± 3,2
normal n = 10		36,0 ± 9,9	46,9 ± 8,9	28,7 ± 7,8	20,4 ± 10,8	10,7 ± 10,5	2,6 ± 5,8
P ₁		-	< 0,001	-	-	-	-
P ₂		-	n.s.	-	-	-	-
akut n = 12		231,9 ± 126,1	107,3 ± 108,1	60,8 ± 97,9	35,9 ± 74,5	50,1 ± 61,1	87,2 ± 83,2
postakut n = 12		383,9 ± 103,6	250,7 ± 83,7	137,3 ± 86,7	66,8 ± 53,2	115,1 ± 63,9	152,4 ± 68,0
normal n = 10		248,5 ± 95,4	183,1 ± 97,4	94,5 ± 64,0	48,9 ± 65,0	39,4 ± 25,0	51,2 ± 21,4
P ₁		< 0,005	-	-	-	-	-
P ₂		< 0,005	-	-	-	-	-
akut n = 12		0,8 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,4
postakut n = 12		1,4 ± 1,4	0,8 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3
normal n = 10		0,8 ± 0,3	0,4 ± 0,4	0,2 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,2
P ₁		< 0,05	-	-	-	-	-
P ₂		< 0,05	-	-	-	-	-

Glucose

fr. Glycerin

F F S

Tabl. 10:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Delta-Werte für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Heparin-Belastung

Signifikanzprüfung: P₁ zwischen akutem und postakutem Stadium

P₂ = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

n. S. = nicht signifikant

Stadium

Glukose	akut	postakut	normal	fr. Glycerin	akut	postakut	normal
1	83,5	148,0	142,0		166,0	323,0	148,0
2	124,5	227,5	99,0		108,5	46,5	204,5
3	78,5	145,0	222,5		57,0	79,0	53,5
4	87,0	189,0	130,5		31,5	122,5	98,5
5	169,5	142,5	112,5		25,5	141,0	138,5
6	175,5	231,5	217,5		55,5	110,0	38,0
7	96,0	135,5	162,0		17,0	53,0	23,0
8	113,5	140,0	137,0		41,5	178,0	137,0
9	66,5	171,0	140,0		58,5	156,5	94,0
10	73,0	149,0	148,0		-34,0	145,5	88,5
11	80,0	158,0			116,5	80,5	
12	117,0	149,0			69,0	103,0	

X 105,37±36,21 165,50±33,29 151,10±40,37 59,37±52,15 128,21±73,68 102,40±55,94

P₁ < 0,005

< 0,05

P₂

< 0,05

< 0,05

Stadium	akut	postakut	normal
1	125,5	73,5	66,0
2	70,0	48,5	1,0
3	-10,0	45,0	19,0
4	13,0	105,5	62,5
5	-54,0	64,0	66,0
6	-49,5	46,0	3,0
7	-16,5	78,0	-18,0
8	-17,5	140,5	106,5
9	16,0	125,0	22,5
10	-6,0	122,0	34,0
11	37,0	57,5	
12	66,0	69,0	

X 14,50±52,53 81,21±33,55 38,45±38,46

P₁ < 0,005

P₂

< 0,05

Tabl. 11: Einzelwerte, Mittelwerte und Standard-

abweichungen der T-Werte für Glukose, freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Heparin-Belastung

Signifikanzprüfung:

P₁ = zwischen akutem und postakutem Stadium

P₂ = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

n. s. = nicht signifikant

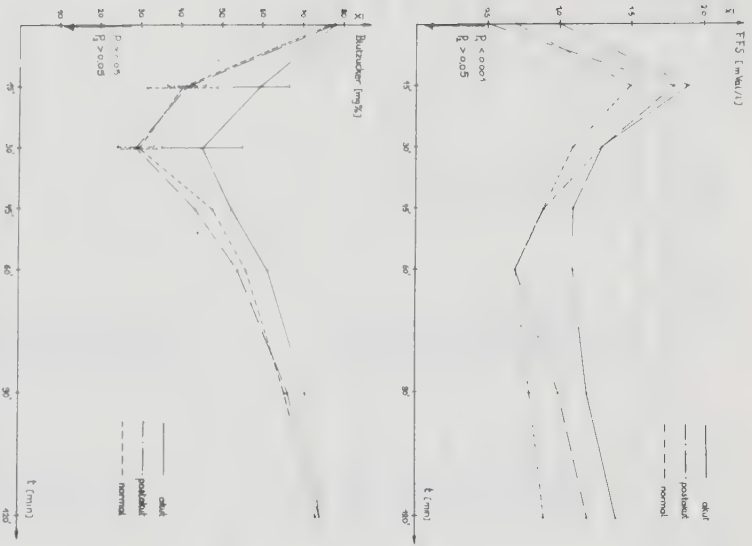


Abb. 13 Mittelwertskurven für freie Fettsäuren in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zugehörigen Blutzuckerkurven

Insulin-Heparin-Belastungstest

P_1 = akut/postakut
 P_2 = postakut/normal

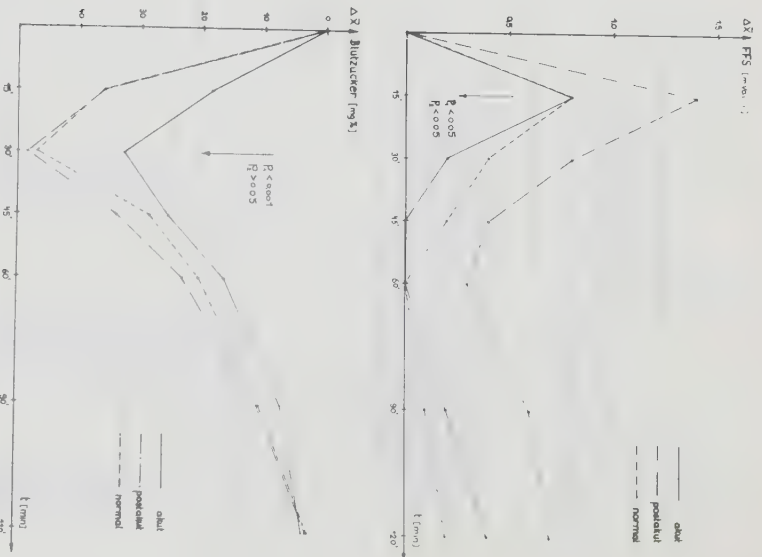


Abb. 14 Delta-Werte für freie Fettsäuren in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen im Vergleich zu den zugehörigen Blutzuckerkurven

absoluten 15-Minuten-Werte bei Hepatitis-Patienten der akuten ($1,9 \pm 0,5$ mVal/l) und der postakuten Phase ($1,8 \pm 0,4$ mVal/l) sehr dicht beieinander, obwohl der Anstieg zu diesen Werten bei Patienten des akuten Stadiums von signifikant höheren Ausgangswerten erfolgt. Die Fettsäurenwerte der gesunden Vergleichspersonen liegen zur 15. Minute nur etwas niedriger ($1,5 \pm 0,3$ mVal/l). Die Kurven der freien Fettsäuren aller Probanden erreichen zur 60. Minute der Insulin-Heparin-Belastung annähernd wieder ihren Ausgangswert. Da die Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums jedoch bei einem erhöhten Nüchternspiegel einen dem gesunden Vergleichskollektiv ähnlichen hohen 15-Minuten-Wert aufweisen, ist ihr Kurvenverlauf entsprechend flacher. Zusätzlich ist zu erwähnen, daß - in Vergleich zu den beiden anderen Untersuchungsgruppen - bei diesen Patienten in der letzten Phase der Belastung, der 90. bis 120. Minute, keine bemerkenswerten Konzentrationsänderungen zu verzeichnen sind.

Die Betrachtung der Einzelwerte, besonders der Delta-Werte für die freien Fettsäuren zur 15. Minute (Tabl. 10 und Abb. 14), erlaubt die folgenden Aussagen:

1. Der Anstieg der freien Fettsäuren, gemessen als Differenzwert, ist bei den Patienten der Abheilungsphase gegenüber den beiden anderen Kollektiven in der 15. Minute der Belastung erhöht ($p < 0,05$).
2. Die Delta-Werte der freien Fettsäuren der Patienten des akuten Stadiums erreichen zur 15. Minute die gleichen Werte wie die der gesunden Vergleichspersonen und entsprechen damit den für das freie Glycerin erhobenen Befunden.
3. Der Abfall des Fettsäurespiegels nach der 15. Minute erfolgt bei den Hepatitis-Patienten der akuten und postakuten Phase

sowie bei den Normalpersonen in gleicher Weise prompt; die jeweiligen 60-Minuten-Werte entsprechen in etwa den zugehörigen Ausgangswerten.

Die integrative Erfassung der Flächen für die freien Fettsäuren in bekannter Art und Weise (Tabl. 11) liefert folgendes Ergebnis: die T-Werte der Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums sind gegenüber den Werten der Patienten der Abheilungsphase signifikant erniedrigt ($p < 0,005$); darüber hinaus können auffällig erhöhte T-Werte der Patienten des postakuten Stadiums gegenüber denjenigen des gesunden Vergleichskollektives statistisch gesichert werden ($p < 0,05$). Demnach kann ein verstärkter Anstieg der freien Fettsäuren der genesenden Hepatitis-Patienten gegenüber den beiden anderen Untersuchungsgruppen unter Insulin-Heparin-Belastung als gesichert gelten.

b) Verhalten der Glukose unter Insulin-Heparin-Belastung:

Die Nüchternwerte der Blutzuckerkonzentrationen zum Zeitpunkt 0 werden, wie es auch für die bisherigen Untersuchungen gezeigt werden konnte, auch hier durch eine akute Hepatitis in ihrer Höhe nicht beeinflusst (Tabl. 9). In keinem Fall konnten von der Norm abweichende Glukosewerte beobachtet werden.

Ebenso wie nach einfacher Insulinbelastung kommt es nach kombinierter Insulin-Heparin-Belastung in allen Fällen zu einem prompten Abfall der Glukose; minimale Werte werden durchweg in der 30. Minute erreicht (Vergl. Abb. 15). Auch die Rückkehr erfolgt bei allen Probanden formal und zeitlich in gleicher Weise. Trotz der gleichzeitigen heparininduzierten Erhöhung der freien

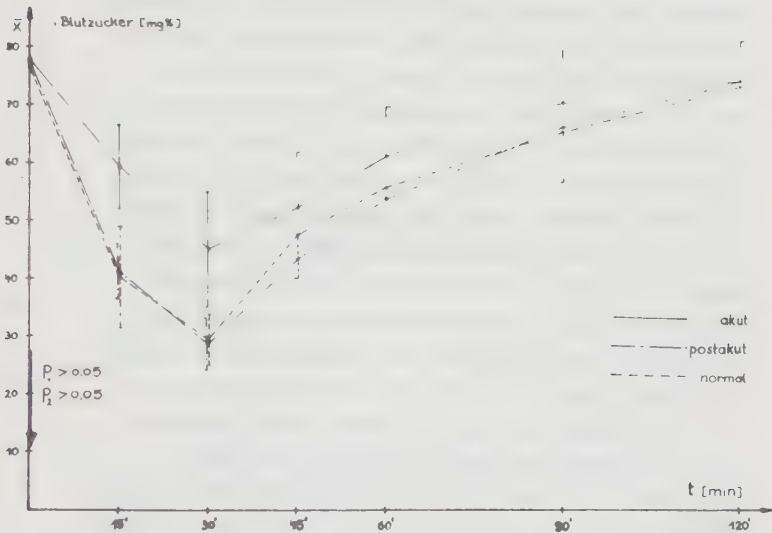


Abb. 15 Mittelwertskurven des Insulin-Heparin-Belastungstestes mit Standardabweichungen für Glucose in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen

P_1 = zwischen akutem und postakutem Stadium

P_2 = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

Fettsäuren ist für die gesunden Probanden dieses Kollektivs kein von den Normalpersonen der einfachen Insulinbelastung abweichendes Verhalten des blutzuckersenkenden Effektes nachweisbar. Der mittlere Tiefstwert der Glukose in der 30. Minute ist bei allen Untersuchten identisch; die entsprechenden Delta-Werte sind, wie aus Tabl. 10 hervorgeht, voneinander ebenfalls nicht verschieden. Auch bei Patienten mit akuter Hepatitis ist kein Einfluss der gesteigerten Lipolyserate auf den blutzuckersenkenden Effekt des exogenen Insulins nachweisbar. Sowohl für die Patienten des akuten Stadiums der Insulin-Heparin-Belastung als auch für die der einfachen Insulinbelastung ist eine signifikant verringerte Wirksamkeit des exogenen Insulins auf den Glukosespiegel in der 30. Minute im Vergleich zu den jeweils zugehörigen postakuten Stadien und Normalpersonen nachweisbar ($p < 0,001$). Es besteht in der akuten Phase in Bezug auf die beiden Belastungsverfahren kein Unterschied im Ausmaß der Blutzuckersenkung. Für das postakute Stadium der Patienten beider Kollektive ist ebenfalls zu diesem Zeitpunkt ein voneinander abweichendes Verhalten unter Testbedingungen nicht zu beobachten. Durch die graphische Darstellung der Delta-Glukosewerte (Abb. 16) wird das sehr ähnliche Verhalten beider Kollektive recht deutlich. Es sei jedoch erwähnt, daß der Wiederanstieg des Blutzuckers der Patienten der Abheilungsphase und der Normalpersonen, bei denen ein einfacher Insulinbelastungstest durchgeführt wurde, rascher zu erfolgen scheint, als bei den Probanden, die einem Insulin-Heparin-Belastungstest unterzogen wurden. Die Glukosekurven der Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums aus beiden Gruppen zeigen dagegen während der gesamten Testperiode einen fast identischen Verlauf.

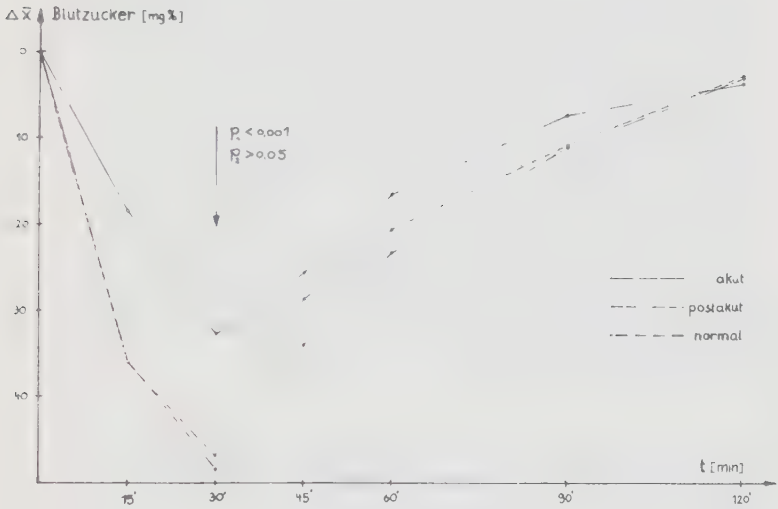


Abb. 16 Delta-Kurven des Insulin-Heparin-Belastungstestes für Glucose in der akuten und postakuten Phase der Hepatitis sowie bei Normalpersonen

P_1 = zwischen akutem und postakutem Stadium

P_2 = zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

Zur Objektivierung der vergleichenden Betrachtung des Glukoseverhaltens sowohl des einfachen Insulin-Belastungstests als auch des Insulin-Heparin-Belastungstests soll die integrative Erfassung des gesamten Kurvenverlaufes mittels des T-Wertes erfolgen. Wie aus Tabl. 12 ersichtlich, ergibt sich dabei folgender Befund: Sowohl für die Patienten des akuten Stadiums aus beiden Gruppen als auch für die Normalpersonen sind jeweils signifikant verschiedene T-Werte nicht vorhanden. Für die Probanden der Abheilungsphase beider Kollektive können signifikant verschiedene T-Werte nachgewiesen werden ($p < 0,01$), die im unterschiedlichen Wiederanstieg des Blutzuckers in der späten Phase der Belastungstests begründet sind.

IV. Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse aus Insulin-Belastungstest und Insulin-Heparin-Belastungstest

a) Die mittleren Nüchternwerte der Blutzuckerkonzentrationen sind im akuten Stadium einer Hepatitis nicht verändert; sie entsprechen in ihrer Höhe den Werten des Vergleichskollektivs. Spontane hypoglykämische sowie hyperglykämische Zustände sind bei keinem unserer Patienten beobachtet worden. Im Gegensatz dazu sind die Nüchternwerte des freien Glycerins und der freien Fettsäuren im akuten Stadium signifikant erhöht; in der Abheilungsphase können im Nüchternzustand dagegen Konzentrationsunterschiede beider Substrate gegenüber den gesunden Personen nicht mehr gefunden werden.

b) Die blutzuckersenkende Wirkung des exogen zugeführten Insulins ist in der akuten Krankheitsphase deutlich verringert, der Wiederanstieg zum Ausgangswert ist dagegen nicht ge-

T-Werte		Insulinbelastungstest			Insulin-Heparin-Belastungstest		
	Glukose	fr. Glycerin	FFS		Glukose	fr. Glycerin	FFS
akut	111, 55 ± 14, 58 A ₁ 4, 86	79, 28 ± 63, 54 21, 18	100, 11 ± 26, 22 8, 74		105, 37 ± 36, 21 A ₂ 10, 45	59, 37 ± 52, 15 15, 05	14, 50 ± 52, 53 15, 16
postakut	135, 11 ± 11, 47 B ₁ 3, 82	85, 76 ± 38, 26 12, 75	94, 22 ± 15, 90 5, 30		165, 50 ± 33, 29 B ₂ 9, 61	128, 21 ± 73, 68 21, 27	81, 21 ± 33, 55 9, 69
normal	143, 40 ± 14, 70 C ₁ 4, 65	78, 55 ± 50, 36 15, 92	98, 05 ± 34, 62 10, 95		151, 10 ± 40, 37 C ₂ 12, 77	102, 40 ± 55, 94 17, 69	38, 45 ± 38, 46 12, 16
P ₁	p < 0, 005	n. s.	n. s.		p < 0, 005	p < 0, 05	p < 0, 005
P ₂	n. s.	n. s.	n. s.		p < 0, 05	p < 0, 05	p < 0, 05

A₁ : A₂ n. s.

B₁ : B₂ p < 0, 01

C₁ : C₂ n. s.

Tabl. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte für Glukose,

freies Glycerin und freien Fettsäuren im akuten und postakuten Stadium der Hepatitis und bei Kontrollpersonen nach Insulin-Belastung und Insulin-Heparin-Belastung

Signifikanzprüfung:

P₁ - zwischen akutem und postakutem Stadium

P₂ - zwischen postakutem Stadium und Kontrollgruppe

A₁/A₂ = zwischen den akuten Stadien beider Belastungstests

B₁/B₂ = zwischen den postakuten Stadien beider Belastungstests

C₁/C₂ - zwischen den Kontrollgruppen beider Belastungstests

n. s. = nicht signifikant

≠ (unverbunden)

stört. Der verminderte Glukoseabfall nach Insulin ist jedoch nur auf den akuten Zustand beschränkt, im postakuten Stadium sind bereits wieder dem normalen Vergleichskollektiv entsprechende Verhältnisse vorhanden.

c) Eine gleichzeitig mit der Insulinbelastung herbeigeführte Erhöhung der freien Fettsäuren und des freien Glycerins (Insulin-Heparin-Belastung) im Plasma lässt bei Gesunden keinen Einfluß auf die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins erkennen; ebenso wenig verändert diese Maßnahme das Verhalten der Glukose nach Insulinbelastung bei Patienten der akuten oder der postakuten Phase der Hepatitis.

d) Sowohl das Verhalten des freien Glycerins als auch das der freien Fettsäuren während einer einfachen Insulinbelastung wird durch eine akute Hepatitis nicht beeinflusst. Die Konzentrationsänderungen beider Substrate während des gesamten Testperiode erfolgt bei den Patienten des akuten Stadiums gegenüber den Patienten der Abheilungsphase und den Normalpersonen zeitlich und mengenmässig in gleicher Weise, allerdings auf einem höheren Niveau.

e) Der Anstieg des freien Glycerins und der freien Fettsäuren nach Insulin-Heparin-Zufuhr bis zur 15. Minute erfolgt bei den Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums und bei Gesunden, abgesehen von einem unterschiedlichen Ausgangsniveau, in gleichem Ausmaß; die Patienten der Abheilungsphase weisen dagegen zu diesem Zeitpunkt gegenüber den beiden Untersuchungsgruppen signifikant erhöhte Konzentrationen des freien Glycerins und der freien Fettsäuren auf.

f) Nach Insulin und Heparin wird die grösste Blutzuckersenkung bei allen Probanden in der 30. Minute der Belastung beobachtet; der gegensinnige Anstieg des freien Glycerins und der freien Fettsäuren erreicht dagegen bereits zur 15. Minute sein Maximum; danach fallen beide Werte bei allen Untersuchungspersonen prompt bis zur 60. Minute wieder ab.

V. Zusammenfassung der Nüchternwerte von Glukose, freiem Glycerin und freien Fettsäuren aus den drei Belastungstests

a) Die Zusammenfassung der Nüchternwerte der Glukose für die Hepatitis-Patienten (21) und die Normalpersonen (20) des Insulin- und Insulin-Heparin-Belastungstests bestätigt, daß weder für die Patienten des akuten Stadiums ($77,2 \pm 3,9$ mg/100 ml) noch für die Patienten der Abheilungsphase ($77,4 \pm 4,5$ mg/100 ml) und die Normalpersonen ($77,5 \pm 5,1$ mg/100 ml) signifikant erhöhte oder erniedrigte Nüchternkonzentrationen nachweisbar sind.

b) Die freien Glycerinwerte beider Testverfahren zum Zeitpunkt 0 der Hepatitis-Patienten (21) des akuten Stadiums ($76,6 \pm 34,5$ uMol/l) sind gegenüber der postakuten Phase ($45,2 \pm 20,8$ uMol/l) und den 20 Normalpersonen ($52,8 \pm 16,6$ uMol/l) signifikant erhöht ($p < 0,001$).

c) Für die Nüchternwerte der freien Fettsäuren aller drei Belastungstests der Hepatitis-Patienten (36) des akuten Stadiums ($0,95 \pm 0,34$ mVal/l) gegenüber den Patienten der Abheilungsphase ($0,55 \pm 0,20$ mVal/l) und den 25 Normalpersonen ($0,64 \pm 0,14$ mVal/l) können ebenfalls signifikant erhöhte Nüchternspiegel aufgezeigt werden ($p < 0,001$).

D) Diskussion

Das Patientengut der vorliegenden Untersuchungen weist im Stadium der akuten Entzündung sowie in der Abheilungsphase gegenüber den Gesunden keine erhöhten Nüchternwerte an Glukose auf. Hypo- bzw. hyperglykämische Werte sind von uns nicht beobachtet worden. Serienuntersuchungen bei Patienten mit Virus-Hepatitis (Teichmann, 59) bestätigen unsere Ergebnisse. Hypoglykämien werden im allgemeinen nur bei fulminanten Verlaufsformen akuter Hepatiden mit entsprechend hochgradigem Parenchymverlust beobachtet (Marks, 60); einzelne Fälle sind jedoch von Zimmermann (61) und Felig (62) auch bei relativ milden Erkrankungsstadien beschrieben worden. Als Erklärung hierfür führen die Autoren eine bei Hepatitis-Patienten auftretende Glykogenverarmung der Leber an, die durch eine Mangelerkennung oder eine Dysfunktion der Leberzelle bedingt ist. Sowohl eine verminderte Speicherefähigkeit des Leberparenchyms für Glykogen als auch eine verminderte Syntheseleistung der Leberzelle wird von ihnen als mögliche Ursache diskutiert. Auf dieses Problem soll später noch eingegangen werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei histochemischen Untersuchungen des Leberglykogengehaltes neben völligem Substratmangel auch ein normaler bis übermäßiger Glykogengehalt der Leberzelle nachgewiesen werden konnte (Siegmond, 63). Diese Befunde stehen in Einklang mit Untersuchungen von Meythaler (30), der bei akuter Leberschädigung vereinzelt erhöhte Nüchternblutzuckerwerte beobachtete.

Die mittleren Nüchternkonzentrationen des Insulins im Serum der Hepatitis-Patienten des akuten Stadiums im Vergleich zur postakuten Phase und zu Gesunden sind signifikant erhöht. Felig (62) fand dagegen bei akuter Leberschädigung vom Vergleichskollektiv nicht verschiedene Nüchternwerte; dieser Befund ist jedoch im Zusammenhang mit den entsprechenden Nüchternblutzuckerwerten zu sehen,

die bei ihm meist im hypoglykämischen Bereich lagen.

Die Prüfung der Glukosetoleranz wurde bei unserer Untersuchung mit Hilfe des intravenösen Glukose-Toleranztestes durchgeführt; die an sich als physiologisch richtigere Form der oralen Glukosebelastung wurde nicht durchgeführt, weil im akuten Stadium der Hepatitis häufig Übelkeit und Brechreiz vorhanden sind, so daß die generelle Durchführbarkeit dieses Tests in Frage zu stellen war. Ausserdem kommen bei der oralen Glukosebelastung die individuell unterschiedliche Resorption sowie die insulinstimulierenden enteralen Hormone ins Spiel, über deren Störung und Beeinflussung bei akuter Hepatitis keine Befunde vorliegen. Aus diesen Gründen erschien uns die intravenöse Belastung für unsere Fragestellung am zuverlässigsten.

Der Glukosebelastungstest zeigt, daß die Glukoseassimilation im akuten Stadium der Hepatitis im Mittel deutlich reduziert ist im Vergleich zu den Patienten in der postakuten Phase und bei Gesunden: der Glukose-Assimilationskoeffizient sinkt jedoch nicht auf diabetische Bereiche. Die K-Werte des postakuten Stadiums sowie der Normalpersonen sind dagegen nicht voneinander verschieden. Die durch Glukosereiz stimulierte Insulinausschüttung zeigt bei den Hepatitis-Patienten im Durchschnitt kein von dem gesunden Vergleichskollektiv signifikant verschiedenes Verhalten, eine Beobachtung, die auch Alberti (64) bestätigen konnte. Die Insulinwerte der vierten Minute der Belastung sind zwar im Stadium der akuten Entzündung im Vergleich zu den Werten der postakuten Phase und den Normalpersonen leicht erhöht, exzessiv gesteigerte Insulinkonzentrationen oder Plateau-Bildungen finden sich jedoch nicht.

- Die in allen drei Untersuchungsgruppen nicht voneinander verschiedenen Quotienten aus Insulin- und Glukoseflächen (S e l t z e r -Index) lassen
- darauf schliessen, daß das Inselorgan auf den jeweils höheren

oder niedrigeren Plasma-Glukose-Spiegel mit einer adäquaten proportional angepassten Insulinausschüttung antwortet. Ähnliche Beobachtungen sind auch von Kneer (65) bei Patienten mit akuter Leberschädigung beschrieben worden. Die in der akuten Phase der Hepatitis beobachtete Glukosetoleranzstörung bei normaler Insulinsekretion ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Leber als wichtiger Ort der Glukoseverwertung mehr oder weniger ausfällt und hier trotz ausreichendem Insulinspiegel keine genügend rasche Glkyogensynthese stattfinden kann. Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die bei einer akuten Hepatitis möglichen hypoglykämischen Zustände verwiesen (Felig, 62). Eine endogene Insulinresistenz, die durch exzessiv hohe Insulinwerte in Verbindung mit einer pathologischen Glukosetoleranz charakterisiert ist, liegt hier offensichtlich nicht vor. Eine echte Insulinunterempfindlichkeit gegenüber der Glukoseverwertung wird dagegen für Fettsucht vor Manifestierung eines Diabetes (Karam, 66), für Akromegalie (66) und für Leberzirrhose (Collins, 67, Creutzfeldt, 68) beschrieben. Die bei der letzteren beobachtete Hyperinsulinämie kann nach Collins (69) in einer überschüssenden Sekretion oder in einer verminderten Zerstörung des Insulins begründet sein, oder es liegt eine Umwandlung des Insulins in eine biologisch inaktive Form vor. Auf Grund seiner Untersuchungen mittels des Insulin-Belastungstestes nimmt der Autor eher eine exzessiv gesteigerte Insulinsekretion als Ursache der Hyperinsulinämie an.

Im akuten Stadium der Hepatitis zeigt exogenes Insulin eine signifikant verringerte hypoglykämische Wirksamkeit. Die verminderte Blutzuckersenkung mit einer Resistenz gegen exogenes Insulin in der Muskulatur in Zusammenhang zu bringen, wie es von Dankowski (70) und Hed (71) diskutiert wird, die entsprechende Befunde bei Leberzirrhose erheben haben, erscheint uns nicht

zulässig. Die gegenregulatorischen Prozesse, die in der 30. Minute der Insulinbelastung einsetzen, verlaufen zwar zeitlich normal, d. h. der Ausgangswert wird bei allen Untersuchungsgruppen innerhalb der gleichen Zeitspanne wieder erreicht; da aber im akuten Stadium der Blutzucker nach Insulingabe signifikant geringer abfällt, der zeitliche Abstand bis zur Erlangung der Ausgangslage aber gleich gross ist wie bei Gesunden, so resultiert daraus, dass der Wiederanstieg des Blutzuckers in der akuten Phase der Hepatitis verzögert erfolgt. Ähnliche Befunde sind für die Leberzirrhose von Dankowski (70) und Myers (72) bzw. für die Hepatitis von Felig (62) beschrieben worden. Für die von den genannten Autoren beobachtete verzögerte Rückkehr der Glukose zur Ausgangslage unter Insulinbelastung ist nach ihrer Meinung eine herabgesetzte Fähigkeit der Leber zur Glykogenolyse und zur Glukoneogenese verantwortlich. Als Ursache kommt nach Bondy (73) entweder ein herabgesetzter Glykogengehalt der einzelnen Leberzelle oder eine Verminderung des gesamten parenchymatösen Gewebes in Frage.

Die wichtigsten Glukose-utilisierenden insulinabhängigen Organsysteme sind Leber, Muskulatur und Fettgewebe. Durch Messung der Konzentrationsänderungen des freien Glycerins und der freien Fettsäuren im Blut soll als nächstes die Wirkung des Insulins auf die Stoffwechselabläufe im Depotfettgewebe im Stadium der akuten und der abklingenden Hepatitis analysiert werden. Dabei interessiert insbesondere, ob die periphere Insulinwirkung auch am Fettgewebe eingeschränkt ist.

Wie unsere Ergebnisse klar gezeigt haben, ist die antilypolytische Wirkung von exogenem Insulin am Depotfettgewebe bei akuter Hepatitis nicht beeinträchtigt. Freie Fettsäuren und freies Glycerin fallen im akuten und postakuten Stadium ebenso wie bei Gesunden nach Insulingabe um den gleichen Betrag ab. In der akuten Phase

vollziehen sich diese Prozesse lediglich auf einem insgesamt höheren Niveau, entsprechend der erhöhten Ausgangslage der freien Fettsäuren und des freien Glycerins. Demgemäss sind die T-Werte sowohl für die freien Fettsäuren als auch für das freie Glycerin bei Hepatitis-Patienten sowie bei Vergleichspersonen nicht voneinander verschieden.

Für das endogene Insulin können, entsprechend seinem Verhalten unter Glukosebelastung, ähnliche Befunde erhoben werden: bei gleichzeitig verschlechterter Glukosetoleranz in der akuten Phase der Hepatitis erfolgt der Abfall der freien Fettsäuren bei ausreichender Insulinsekretion verstärkt, so daß sich trotz erhöhtem Ausgangswert die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren nach Beendigung der Glukosebelastung in der 120. Minute bei allen Probanden einander entsprechen. Collins (69) sowie Crepaldi (74) haben für die Leberzirrhose ähnliche Beobachtungen beschrieben. Berkowitz (75) dagegen fand unter Glukosebelastung einen verzögerten Abfall der freien Fettsäuren bei chronisch Leberkranken und diskutierte deshalb eine zusätzlich herabgesetzte Wirksamkeit des endogenen Insulins am Fettgewebe. Dies kann jedoch für unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Man kann vielmehr feststellen, daß die antilipolytische Wirkung sowohl des exogenen als auch des endogenen Insulins am Fettgewebe bei einer akuten Hepatitis nicht eingeschränkt ist.

Eine Erhöhung der freien Fettsäuren im Blutplasma, welche bei Adipositas, übergewichtigen Altersdiabetikern, Patienten mit Leberzirrhose und anderen Erkrankungen häufig zur Beobachtung kommt, wird von manchen Autoren als Ursache für die verminderte blutzuckersenkende Wirkung von exogenem und endogenem Insulin angesehen (2, 10, 35, 67, 75, 76). Um den Einfluss der freien Fettsäuren auf die Wirkung von exogenem Insulin zu prüfen, wurde der Spiegel der freien Fettsäuren durch Heparin-Injektion

erhöht. Trotzdem kommt es bei Gesunden zu keiner Beeinträchtigung der hypoglykämischen Wirkung von Insulin; auch der typische abgeschwächte blutzuckersenkende Effekt des Insulins bei akuter Hepatitis wird durch weitere Erhöhung der freien Fettsäuren nicht beeinflusst. Eine verminderte Wirksamkeit des Insulins durch Vermehrung der freien Fettsäuren im Blutplasma ist demnach nicht nachzuweisen. Dies steht mit Untersuchungen bei Altersdiabetikern in Einklang, bei denen auch die Insulinresistenz gegenüber exogenem Insulin nach medikamentöser Senkung der erhöhten freien Fettsäuren nicht gebessert werden konnte (T r a g e l . 77).

Die signifikant erhöhten Nüchternwerte der freien Fettsäuren und des freien Glycerins, die wir bei allen Hepatitis-Patienten der akuten Phase bei gleichzeitig unveränderten Glukosekonzentrationen im Serum gefunden haben, sind Anlass zu der Überlegung, ob die am Fettgewebe ablaufenden Stoffwechselprozesse hepatogenen Einflüssen unterworfen sind und inwieweit die freien Fettsäuren für die Glukoseutilisationsvorgänge in anderen Organen wie der Muskulatur von Bedeutung sind. Gleichartige Befunde wurden von verschiedenen Autoren für die akute Hepatitis und für die Leberzirrhose beschrieben (67, 69, 78 bis 82). Als Ursache für die erhöhten Spiegel des freien Glycerins und der freien Fettsäuren im Serum sind sowohl eine gesteigerte Lipolyserate als auch eine verminderte Utilisation zu diskutieren. Untersuchungen von Sandhover (83) und Wajchenberg (82), die erhöhte Werte für freie Fettsäuren und freies Glycerin in Verbindung mit einem erniedrigten Plasmaspiegel an Triglyceriden bei Leberzirrhotikern und fulminanten Hepatitisformen beobachtet haben, scheinen die Hypothese einer eingeschränkten Veresterung in der Leber zu bestätigen: die erhöhten Nüchternspiegel des freien Glycerins und der freien Fettsäuren sowie ihre korrelierenden Konzentrationsänderungen, wie auch die nicht eingeschränkte

Lipolyse unter Belastung, lassen sich mit diesen Befunden jedoch nicht in Einklang bringen. Die bei der akuten Hepatitis signifikant erhöhten Plasmaspiegel des freien Glycerins und der freien Fettsäuren sind daher eher durch verstärkte Lipolyse im Fettgewebe bedingt, die wohl vorwiegend auf einem erhöhten zentralnervösen Sympathikotonus zurückzuführen sein wird, der seinerseits Folge und Ausdruck der durch die Erkrankung hervorgerufenen Stress-situation ist (K r e m e r , 84; B ö h l e , 85).

Störungen der Glukosetoleranz durch Erhöhung der Konzentration der freien Fettsäuren im Blutplasma sowie Verbesserung der Glukoseassimilation nach Senkung der freien Fettsäuren sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden (35, 86 bis 88). Diese Herabsetzung der Glukosetoleranz bei erhöhten Plasmaspiegeln der freien Fettsäuren wird als Folge einer Substratverdrängung der Glukose an der Muskulatur durch die favorisierte Fettsäure-metabolisierung erklärt (34, 76, 89, 90). In Hinblick auf diese pathogenetischen Beziehungen zwischen Fettsäuren- und Glukose-oxydation wäre auch die Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut-plasma bei akuter Hepatitis zumindest als Teilursache für die ver-ringerte Glukosetoleranz in Betracht zu ziehen. Die heparinindu-zierte Steigerung der Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma, die keine Beeinflussung der hypoglykämischen Wirk-samkeit des exogenen Insulins zur Folge hatte, steht jedoch in Widerspruch zu derartigen Überlegungen. Es scheint vielmehr wahrscheinlicher zu sein, daß der hepatogenen Komponente in diesem Zusammenhang die grösste Bedeutung zukommt; ein-schränkend sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß aus der Höhe der extrazellulären Konzentration der freien Fettsäuren nicht ohne weiteres auf die für Umsatz und Utilisation ausschlag-gebende intrazelluläre Konzentration geschlossen werden darf (Schonfield, 91). In Bezug auf die Untersuchungstechnik

sei gesagt, daß die erhöhten Plasmaspiegel der freien Fettsäuren während der gesamten Belastung nicht konstant gehalten wurden, sondern vielmehr der antilipolytischen Wirkung des zugeführten Insulins unterworfen waren. Die Tatsache allerdings, daß dieser Effekt des exogenen Insulins im akuten Stadium der Hepatitis nicht beeinträchtigt ist, mag jedoch als zusätzlicher Beweis dienen, daß weniger die echte verminderte Insulinunterempfindlichkeit als vielmehr die akute Leberschädigung als hauptsächlichlicher pathogenetischer Faktor in Bezug auf die verminderte Glukosetoleranz in Frage kommt.

Die Leber, die normalerweise einen entscheidenden Anteil an der Regulierung des Glukosegleichgewichtes im Blut hat, ist durch die Zellschädigung während der akuten Phase der Hepatitis in ihrer Funktion deutlich beeinträchtigt: wie F e l i g (62) und L i n k e (92) zeigen konnten, sind durch den hepatischen Entzündungsprozess sowohl die Glykogenvorräte vermindert als auch die Fähigkeit zur Glukoneogenese herabgesetzt. Darüber hinaus ist wahrscheinlich durch den Funktionsausfall des Organs auch die blutzuckerregulierende Wirkung des Insulins vermindert, d. h. die Förderung der Glykogensynthese und andererseits die Hemmung der Glukoneogenese und der Glykolyse (93 bis 96). Diese Vorgänge ergeben eine ausreichende Erklärung sowohl für die im akuten Stadium der Hepatitis pathologische Glukoseassimilation unter Glukosebelastung als auch für die verminderte hypoglykämische Wirksamkeit des exogenen Insulins, ohne daß eine echte Insulinresistenz angenommen werden muss. Ausserdem erklärt der Leberparenchymsausfall den in der akuten Phase erhöhten Nüchterninsulinspiegel: der Prozentsatz der bei einer einzigen Leberpassage aus der Zirkulation entfernten Insulinmenge - normalerweise 40 bis 50 % (97 bis 99) - kann durch die Funktionsstörung der Leber verringert sein. Ähnliche Befunde wurden von Waldhäusl (22) für chronisch Leberkranke mitgeteilt. Für die Vermutung, daß die gestörte Glukosetoleranz während

einer akuten Hepatitis hauptsächlich in der Leberschädigung zu suchen ist, spricht die Tatsache, daß die beobachteten pathologischen Befunde nur auf das akute Krankheitsstadium beschränkt und somit, wie auch die morphologischen Veränderungen, vollkommen reversibel sind.

Inwieweit zusätzliche biochemische Prozesse, wie z.B. hormonelle Einflüsse, beim Zustandekommen der pathologischen Glukoseutilisationsvorgänge bei akuter Hepatitis eine Rolle spielen, lassen sich durch unsere Untersuchungen nicht erkennen, sie sollen jedoch hier teilweise angesprochen werden. Untersuchungen von Elmadjian (100) bei Gesunden haben ergeben, daß das Adrenalin in der 30. bis 40. Minute einer Insulinbelastung signifikant gegenüber dem Ausgangsstadium erhöht ist und demnach als ein die Hypoglykämie begrenzendes Agens gewertet werden muss. Meythaler (101) konnte aber während des akuten Stadiums einer Hepatitis keine verminderte Ansprechbarkeit des adrenalen Systems beobachten. Die verminderte Blutzuckersenkung in der akuten Phase ist also hiermit nicht zu erklären.

Beobachtungen über das Verhalten des Wachstumshormons bei Normalpersonen unter Insulinbelastung von Stimmler (102) haben ergeben, daß das Hormon erst in der 40. bis 60. Minute signifikant erhöht ist und damit keine zeitliche Übereinstimmung mit dem Maximum der Blutzuckersenkung in der 30. Minute der Belastung vorliegt. Hernandez (38) fand bei Zirrhosepatienten gegenüber Gesunden signifikant erhöhte Nüchternwerte des Wachstumshormons und nahm als Ursache eine vermehrte Östrogenkonzentration im Serum der Leberkranken an; Collins (69) konnte diese Befunde nicht bestätigen. Samaan (39) beobachtete unter Glukosebelastung paradox erhöhte Plasmaspiegel des Wachstumshormons bei Leberzirrhotikern, eine Korrelation zur Glukosetoleranz fehlte jedoch völlig.

Untersuchungen von B e c k e r (103) bei Hepatitis-Patienten und Leberzirrhotikern haben ergeben, daß die glukosestimulierte Insulinausschüttung wesentlich rascher erfolgt als der Anstieg des Wachstumshormons. Eine direkte Beziehung zur Hyperinsulinämie ist damit zweifelhaft. Lebervenen-Katheterisierung bei chronisch Leberkranken durch S c h a t z (40) ergab keinen verminderten Abbau des Hormons durch die Leber. Theoretisch wäre jedoch eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz durch den Einfluss des erhöhten Wachstumshormons möglich, wie Untersuchungen mit Hormonbelastung bei gesunden Personen durch Mitchell (104) sowie bei Akromegalie-Patienten (L u f t , 105) ergeben haben.

Als weiterer Punkt für die Erklärung einer herabgesetzten Glukosetoleranz der akuten sowie der chronisch Leberkranken sei die Frage nach der vollen Wirksamkeit des endogenen Insulins angeführt. Man könnte vermuten, daß das Insulin im Plasma sowohl bei Hepatitis-Patienten als auch bei Leberzirrhotikern in einer biologisch weniger aktiven Form vorliegt. Waldhäusl (22) und Meek (106) haben beobachtet, daß sich unter Glukosebelastung bei diesen Patienten der Anteil der durch Anti-Insulin hemmbaren Insulinaktivität gegenüber der durch Anti-Insulin nicht hemmbaren Insulinaktivität, bzw. typical "ILA" zur atypical "ILA" wesentlich vergrößert. Als Einschränkung hierzu sei bemerkt, daß nach F r o e s c h (107) im Gegensatz zur hemmbaren Insulinaktivität die Konzentration der nicht hemmbaren Insulinaktivität durch eine Glukosebelastung unbeeinflusst bleibt. Darüber hinaus ist es zweifelhaft, ob die Leber die Fähigkeit hat, die atypische ILA zu inaktivieren (O e l z, 108), bzw. ob eine Umwandlung der typischen ILA in die atypische Form überhaupt möglich ist. Eine erhöhte Plasmabindung des Insulins bei Lebererkrankungen als Ursache einer verminderten biologischen Aktivität ist demnach nicht sehr wahrscheinlich.

Für die periphere Glukose-Utilisation ist nach L a n g (37) ein "Leberfaktor" notwendig, welcher bei einer Leberschädigung nur eingeschränkt verfügbar ist. Über die Natur dieses Faktors ist allerdings nichts bekannt.

Elektrolytverschiebungen bei Lebererkrankungen haben, wie C o n n (109) für Kalium und C a r m i t t a (110) für Kalzium berichten konnten, einen Einfluss auf die Kohlenhydratstoffwechsellage, sie bedürfen jedoch noch gezielter Untersuchung. Im übrigen lag innerhalb unseres Patientengutes die Elektrolytkonzentration im Bereich der Norm.

Die klinischen Folgen der pathologischen Glukosetoleranz sind ganz im Gegensatz zu den Verhältnissen beim chronischen Prozess der Leberzirrhose gering: L a v e r d a n t und F r o m e n t i n (111) berichten, daß unter 4.456 Fällen von akuter Virushepatitis nur 20 Fälle mit posthepatischem manifestem Diabetes mellitus aufgetreten sind (4 %.) Von grösserer Bedeutung ist dagegen die Frage, ob ein bereits bestehender Diabetes durch eine akut entzündliche Lebererkrankung bezüglich einer Veränderung der Stoffwechsellage beeinflusst wird; H a g e n (112) fand in seinem Kollektiv häufig eine Erhöhung des Insulinbedarfs, O p p e r m a n n (113) teilweise sogar eine Verminderung. Für eine Verbesserung der Glukosetoleranz im akuten Stadium der Hepatitis werden vielerlei Ursachen diskutiert, die von pathologischer Glykogenfixation der geschädigten Leber (Meythaler, 30) bis zur Ercklentzschen Theorie (114) der Insulinsekretionsstimulierung durch Gallensäuren reichen. Bezüglich der hepatogenen Glukosetoleranzverschlechterung des Diabetikers sind die Befunde von S c h a p s (115) aufschlussreich. Er beobachtete, daß der Höhepunkt des vermehrten Insulinbedarfs in der fünften Ikteruswoche liegt, während sich das maximale Entzündungsgeschehen in der

zweiten Woche seit Beginn des Ikterus manifestiert; als Erklärung ist nach Schaps neben der Entgleisung des Stoffwechsels durch die strenge Bettruhe vor allem ein Nachholbedarf an Kalorien mit vermehrter Nahrungsaufnahme während der Phase des Ikterusabfalles anzusehen.

Die hier vorliegende Untersuchung ist somit vielmehr als ein Modellfall einer akut herbeigeführten und rasch wieder normalisierten Glukosetoleranzstörung zu werten, der uns durch seine Reversibilität die Möglichkeit gibt, Stoffwechselvorgänge sowohl im krankhaft veränderten als auch im normalen Zustand bei ein und derselben Person zu erfassen. Sekundäre, den Versuchsablauf störende Faktoren, wie sie durch die Wahl von Vergleichspersonen zwangsläufig auftreten, können auf diese Weise ausgeschaltet werden.

E) Zusammenfassung

1) Bei nicht verschiedenem Nüchternblutzuckerwert konnte im akuten Stadium der Hepatitis ein signifikant erniedrigter Glukose-Assimilationskoeffizient nachgewiesen werden; im Ausheilungsstadium lagen die Glukose-Assimilationskoeffizienten im Mittel wieder in der gleichen Größenordnung wie die bei gesunden Vergleichspersonen ermittelten Werte. Die Nüchtern-Insulinspiegel waren im akuten Stadium der Hepatitis signifikant gegenüber der postakuten Phase und den Normalpersonen erhöht. Die Insulinsekretionsraten waren in beiden Hepatitisstadien ebenso wie bei Gesunden dem jeweiligen Glukose-stimulus adäquat; die Seltzer-Indizes waren in allen drei Gruppen nicht voneinander verschieden.

2) Die intravenöse Insulinbelastung mit 0,1 E Alt-Insulin/kg Körpergewicht führte bei Patienten mit akuter Hepatitis zu einer signifikant geringeren Blutzuckersenkung als bei Normalpersonen oder bei Patienten im Ausheilungsstadium der Hepatitis.

3) Freie Fettsäuren und freies Glycerin im Blutplasma zeigen bei Patienten mit akuter Hepatitis signifikant höhere Nüchternwerte als bei Patienten im Ausheilungsstadium und bei Gesunden. Nach intravenöser Glukosezufuhr wie auch nach intravenöser Insulingabe kommt es in allen Fällen zu einem prompten Abfall dieser beiden Metaboliten mit einem Tiefstwert zur 30. Minute und zu einem anschliessenden Wiederanstieg zur Ausgangslage. Der Abfall und Wiederanstieg vollzieht sich im akuten Stadium der Hepatitis auf einem insgesamt höheren Niveau als im Ausheilungsstadium und bei Gesunden. Die antilipolytische Wirkung von endogenem und exogenem Insulin ist im akuten Hepatitisstadium nicht gestört.

4) Eine gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Insulin und Heparin führt bei Patienten wie bei Normalpersonen zu einem steilen Anstieg der Konzentration von freien Fettsäuren und freiem Glycerin mit einem Gipfel in der 15. Minute und zu einem anschließenden Abfall der Werte zur Ausgangslage, welche etwa in der 60. Minute erreicht wird. Die Erhöhung der Konzentration der freien Fettsäuren im Blutplasma beeinflusst weder bei Gesunden noch bei den Patienten beider Hepatitisstadien Ausmaß und Ablauf der blutzuckersenkenden Wirkung des gleichzeitig injizierten Insulins. Auf Grund dieses Befundes wird geschlossen, daß die Erhöhung der freien Fettsäuren im Blutplasma für die herabgesetzte blutzuckersenkende Wirkung des Insulins im akuten Hepatitisstadium ursächlich nicht von Bedeutung ist.

5) Bei der Erörterung der pathogenetischen Faktoren, welche für die reversiblen Glukose- und Insulintoleranzstörungen bei akuter Hepatitis in Betracht zu ziehen sind, wird dem ebenfalls reversiblen Leberparenchymausfall im Stadium der akuten Hepatitis die grösste Bedeutung beigemessen.

F.) Literaturverzeichnis

1. Meythaler, F., Lobenhofer, G.:
Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel
von Hepatitiskranken
Dtsch. Zschr. f. Verd. u. Stoff. -Krk. 13 (1953), 129
2. Wahl, P.: Über das Verhalten von Blutzucker und
unveresterten Fettsäuren bei Glucosedoppelbelastung
und im intravenösen Tolbutamidtest bei akuter Hepatitis
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, (1966), 670
3. Müting, D., Mehler, G.:
Zur Epidemiologie und Klinik der akuten Hepatitis
Dtsch. med. Wschr. 93, (1968), 1985
4. Bondy, P. K.: Some metabolic abnormalities in liver
disease - Amer. J. Med. 24, (1958), 428
5. Creutzfeldt, W.: Klinische Beziehungen zwischen
Diabetes mellitus und Leber
Acta hepato. splenol. 6, (1959), 156
6. Megyesi, L., Samols, E., Marks, V.:
Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease
Lancet 1967/2, 1051
7. Felber, J. P., Megnenat, P., Vanotti, A.:
Tolérance au glucose diminuée et réponse insulinaire
élevée dans la cirrhose
Schweiz. Med. Wschr. 97, (1967), 1537
8. Hernandez, A., Zorilla, E., Gershberg, H.:
Decreased insulin production, elevated growth hormone
and glucose intolerance in liver disease
J. Lab. Clin. Med. 73, (1969), 25
9. Creutzfeldt, W., Frerichs, H., Westphal, P.:
Endogener Insulinantagonismus als Ursache der hepatischen
Glucosetoleranzstörung
Vortrag auf der 5. Lebertagung der Sozialmediziner,
Bad Mergentheim, 1967
10. Berkowitz, D., Blinhoff, B., Glassmann, S.:
Glucose Tolerance, Free Fatty Acids, and Insulin
responses in patients with cirrhosis
Diabetes 17, (1968), 317
11. Baudouin, A.: Étude sur quelques glycémies:
la glycémie expérimentale
Thèse pour le doctorat en médecine (Sorbonne 1908)

12. Soskin, S.: Role of the endocrines in the regulation of the blood sugar
J. clin. Endocrin. 4, (1944), 75
13. Moyer, J., Womack, C.:
Glucose tolerance II. Evaluation of glucose tolerance in liver disease and comparison of the relative value of three types of tolerance tests.
Amer. J. Med. Sci. 216, (1948), 446
14. Rankin, T. J., Jenson, R. L., Delp, U.:
Oral glucose tolerance as test of liver function
Gastroenterology 25, (1953), 548
15. Conard, V.: Mesure de l'assimilation du glucose
Acta méd. belge. éd., Bruxelles 1955
16. Köhler, R.: Die Glucosebelastung als Leberfunktionsprobe
Z. ges. inn. Med. 12, (1957), 458
17. Naunyn, B.: Der Diabetes mellitus
In: Nothnagels Handbuch - spez. Path. Ther. Bd. 7,
2. Aufl., Wien 1906
18. Boller, R., Überrack, K.:
Die Insulintoleranz bei Fällen von Ikterus
Klin. Wschr. 11, (1932), 671
19. Brühl, W.: Ein Beitrag zur Frage des Insulinwirkungsmechanismus. Untersuchungen an Gesunden und Leberkranken über die Wirkung des Insulins auf Blutzucker und Magensekretion
Zbl. klin. Med. 135, (1939), 1
20. Zimmermann, H. J., McMurray, F. G., Rappaport, H., Alpert, L. K.:
Studies of the liver in diabetes mellitus. I. Structural and functional abnormalities.
J. Lab. clin. Med. 36, (1950 a), 912
21. Waife, S. O., Brenner, L. O., Thompson, C. M.:
The insulin tolerance test in cirrhosis of the liver
Gastroenterology 17, (1951), 236
22. Waldhäusl, W., Wewelka, F.:
Untersuchungen zur Insulinbelastung bei Gesunden und Leberkranken
Wien. klin. Wschr. 78 (1966), 734

23. Dankowski, T. S., Gillespie, H. K.,
Fergus, E. B., Punterri, A. J.:
Significance of blood sugar and serum elektrolYTE
changes in cirrhosis following glucose, insulin,
glucagon, or epinephrine
Yale J. Biolog. and Med. 29, (1957), 361
24. Bloodworth, jr. J. M. B.:
Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver
Arch. intern. Med. 108, (1961), 695
25. Creutzfeldt, W.: Beziehungen zwischen Leber
und Zuckerkrankheit
4. Congrès de la fédération internationale du diabète,
Genève, I, (1961), 50-62
26. Müting, D., Luckas, N., Reikowski, H.,
Richmond, S.:
Leberzirrhose und Diabetes mellitus
Dtsch. med. Wschr. 91, (1966), 1433
27. Platzer, S., Luchner, L.:
Der Diabetes mellitus aus der Sicht des Hepatologen
Wien. Klin. Wschr. 78, (1966), 921
28. Weller, E.: Über Hepatitis bei Diabetes
Dtsch. med. Wschr. 74, (1949), 1223
29. Krugman, S., Giles, J. P., Hammond, J.:
Infections hepatitis. Evidence for two distinctive clinical,
epidemiological and immunological types of infection
J. Amer. med. Ass. 200, (1967), 365
30. Maythaler, F.: Störungen des Kohlenhydratstoff-
wechsels bei Erkrankungen der Leber
Landarzt 40, (1964), 975
31. Leevy, C. M., Fineberg, J. C., White, Th. J.,
Grassi, A. M.:
Hyperglycemia and glycosuria in the chronic alcoholic
with hepatic insufficiency.
Amer. J. med. sci. 223, (1952), 88
32. Kalk, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber
und Diabetes
Dtsch. med. Wschr. 84, (1959), 1898
33. Seltzer, H. S., Allen, E. W.:
Insulin secretion in response to glycemic stimulus:
relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 46, (1967), 323

34. Randle, P.J., Hales, C.N., Garland, P.B., Newsholme, E.A.:
The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus - Lancet 1963/I, 785
35. Nestel, P.J., Carroll, K.F., Silverstein, U.S.:
Influence of free-fatty acid metabolism on glucose tolerance Lancet 1964/II, 115
36. Felber, J.-P., Magnenat, P. et Vannotti, A:
Tolérance au glucose diminuée et réponse insulinaire élevée dans la cirrhose
Schweiz. med. Wschr. 97, (1967), 1537
37. Lang, S.T., Goldstein, M.S., Levine, R.:
Influence of the liver on uptake of glucose by extra-hepatic tissues.
Amer. J. Physiol. 177, (1954), 447
38. Hernandez, A., Zorilla, E., Gershberg, H.:
Decreased insulin production, elevated growth hormone and glucose intolerance in liver disease
J. Lab. Clin. Med. 73, (1969), 25
39. Samaan, N., Stone, D., Eckhardt, R.J.:
Serum glucose, insulin, and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis
Arch. intern. Med. 124, (1969), 149
40. Schatz, H., Paumgartner, G., Brunner, H., Höfer, R., Grabner, G.:
Seruminsulin und Wachstumshormon während Glukosebelastung bei Leberzirrhose
Vortrag auf der Jahreshauptvers. d. Oesterr. Diab. Ges., Publ. Mai 1970, 41
41. Jørgensen, St.: On the differential diagnosis between benign and malignant glykosuria by means of intravenous injections of small quantities of grape sugar
Acta. Med. Scand. 58, (1923), 161
42. Hamilton, B.: The measurement of intravenous blood sugar curves
J. Lab. clin. Med. 27, (1942), 491

43. Conrad, V.: Mesure de l'assimilation du glucose
Acta méd.belg.ed., Bruxelles 1955
44. Scriba, P.L.: Vergleich klinischer Methoden zur
Erfassung des latenten Diabetes mellitus
Dtsch. Med. Wschr. 16, (1966), 753
45. Franckson, J.R., Ooms, H.A., Bellens, R.,
Conrad, V., Bastenic, P.A.:
Physiologic significance of the intravenous glucose
tolerance test
Metabolism 11, (1962), 482
46. Amatuzio, D.S., Stutzman, F.L.,
Vanderbilt, M.J., Nesbit, S.:
Interpretation of the rapid intravenous glucose
tolerance test in normal individuals and in mild
diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 32 (1953), 428
47. Hlad, C.J.jr., Elrick, H., Witten, T.A.:
Studies on the kinetics of glucose utilization
J. Clin. Invest. 35 (1956), 1139
48. Dost, F.H., Gladtko, E., Hattingberg, M.V.,
Rindt, H.:
Biokinetische Normwerte bei der intravenösen Glucose-
belastung
Klin. Wschr. 46, (1968), 503
49. Schilling, H.W., Oberdisse, K., Hüter, K.A.,
Blank, H.:
Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intra-
venösen Glucosebelastung zur Erfassung einer verminder-
ten Kohlenhydrattoleranz
Diabetologia I (1965), 187
50. Czyżyk, A.: Belastungstests mit Hormonen und
Sulfonylharnstoffen
In: Handbuch d. Diabetes mellitus,
Hrsg. Pfeiffer, E.F. - Bd. II, München (1970), 977
51. Hugget, A.St.G., Nixon, D.A.:
Use of glucose oxidase, peroxidase and o-dianisidine
in determination of blood and urinary glucose
Lancet 1957/II, 368
52. Dole, V.P., Meinertz, H.: Microdetermination
of longchain fatty acids in plasma and tissues
J. biol. chem. 235 (1960), 2595

53. Howorth, P.J., Gibbard, S., Marks, V.:
Evaluation of a colorimetric method (Duncombe) of
plasma non-esterified fatty acids.
Clin. Chim. Acta. 14, (1966), 69
54. Eggstein, M., Kreutz, F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im
Blutserum und Gewebe
Klin. Wschr. 44, (1966), 262
55. Meade, R.C., Klitgaard, H.M.:
A Simplified method for immunoassay of human
serum insulin
J. Nuclear. Med. 3, (1962), 407
56. Melani, F., Ditschuneit, H., Bartelt, K.M.,
Friedrich, H., Pfeiffer, E.F.:
Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin
im Blut.
Klin. Wschr. 43, (1965). 1000
57. Perley, N.M., Kipnis, D.M.:
Differential plasma insulin responses to oral and
infused glucose in normal weight and obese non-
diabetic and diabetic subjects.
J. Lab. clin. med. 66, (1965), 1009
- 57a. Lange, H.-J., Knick, B.:
Vermehrte Informationsnutzung bei Auswerten des
intravenösen Tolbutamid-Tests.
Klin. Wschr. 43, (1965), 215
58. Koller, S.: Neue graphische Tabellen zur Be-
urteilung statistischer Zahlen
4. Auflage, Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt(1969)
59. Teichmann, W., Hofmann, L.:
Über Beziehungen zwischen Blutzuckergehalt und Magen-
sekretion bei Hepatitis epidemica
Z. ges. inn. Med. 12, (1957), 193
60. Marks, V., Samols, E.:
Glucose homeostasis
In James, V.H.T. (Hrsg), recent advances in
endocrinology. - London, Churchill 1968

61. Zimmermann, H. J., Thomas, B. J.,
Scherr, E. H.:
Fasting blood sugar in hepatic disease with reference
to infrequency of hypoglycemia.
Arch. intern. Med. 91 (1953), 577
62. Felig, Ph., Brown, V., Levine, R. A.,
Klatskin, G.:
Glucose homeostasis in viral hepatitis
New Engl. J. Med. 283, (1971), 1436
63. Siegmund (Klin. Wschr. 1947) Zit. nach Meythaler, F.
in "Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Er-
krankungen der Leber" - Landarzt 40 (1964), 975
64. Alberti, K. G. M. M., Williamson, D. H.,
Wright, R.:
Blood metabolites and serum insulin in patients with
liver disease after intravenous glucose (Vortrag)
European Association for the study of Diabetes,
Warsaw 1970
65. Kneer, P., Frerichs, H., Creutzfeldt, W.:
Insulin secretion during continuous glucose infusion in
patients with hepatitis or cirrhosis of the liver, and in
healthy subjects (Vortrag).
European Association for the study of Diabetes,
Warsaw 1970
66. Karam, J. H., Grodsky, G. M., Forsham, P. H.:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects
as measured by immunochemical assay.
Diabetes 12, (1963), 197
67. Collins, J. R., Crofford, O. B.:
Glucose intolerance and insulin resistance in patients
with liver disease
Arch. intern. Med. 124, (1969), 142
68. Creutzfeldt, W., Sickinger, K., Frerichs, H.:
Diabetes und Lebererkrankungen
In: Handbuch des Diabetes mellitus. Hrsg. Pfeiffer, E. F.
Band II, München (1970)
69. Collins, J. R., Lacy, W. W., Stiel, J. N.,
Crofford, O. B.:
Glucose intolerance and insulin resistance in patients
with liver disease.
II. A study of etiologic factors and evaluation of insulin
actions
Arch. intern. Med. 126 (1970), 608

70. Dankowski, T.S., Gillespie, H.K., Fergus, E.B.,
Punterri, A.J.:
Significance of blood sugar and serum electrolyte changes
in cirrhosis following glucose, insulin, glucagon, or epinephrine.
Yale J. Biol. and Med. 29 (1957), 361
71. Hed, R.: Clinical studies in chronic alcoholism.
I. Incidence of diabetes mellitus in portal cirrhosis
Acta. med. scand. 162 (1958), 189
72. Myers, J.D.:
Net splanchnic glucose production in normal man and
in various disease states
J. Clin. Invest. 29 (1950), 1421
73. Bondy, P.K.: Some metabolic abnormalities
in liver disease.
Amer. J. Med. 24, (1958), 428
74. Crepaldi, G., Tiengo, A., Enzi, G.:
Behavior and regulation of serum nonesterified
fatty acids and glycemia in hepatic cirrhosis.
II Fegato 12 (1966), 21
75. Schalch, D.S., Kipnis, D.M.:
Abnormalities in carbohydrate tolerance associated
with elevated plasma nonesterified acids
J. Clin. Invest. 44, (1965) 2010
76. Hollobough, S.L., Folk, R.L., Kruger, F.A.:
The diabetogenic action of growth hormone: Glucose fatty
acid interrelationships.
Metabolism 17, (1968), 485
77. Tragl, K.H., Beringer, A., Geyer, G.:
Der Einfluss der unveresterten Fettsäuren im Plasma
auf die Insulinempfindlichkeit
In: Diabetes mellitus, Hrsg. Beringer, H.,
Deutsch, E., Wien (1970), 477
78. Creutzfeldt, W., Wille, K.:
Intravenöse Belastungen mit Glukose, Insulin, Tolbutamid
bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und
Insulinomträgern
Dtsch. med. Wschr. 87, (1962), 2189

79. Mombelloni, P., Spandrio, L.:
Hepatic cirrhosis and diabetes mellitus
Lancet 1967/I, 508

80. Spahn, U.: Die freien Fettsäuren des Serums
im Verlaufe der Hepatitis infectiosa bei Kindern
Klin. Wschr. 45, (1967), 530

81. Kopetz, K., Bottermann, P.:
Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei
Leberzirrhose nach Glukose- und Tolbutamidbelastung
Verh. dt. Ges. inn. Med. 71 (1965), 762

82. Wajchenberg, B.L., Hoxter, G.,
Melio, E.H.L., Cintra, A.B.V.:
Nonesterified and esterified acids in hepatocellular
disease
Lancet 1960/I, 1218

83. Sandhofer, F., Sailer, S., Braunsteiner, H.:
Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Patienten mit
Lebercirrhose
Wien.klin. Wschr. 43, (1966), 731

84. Kremer, G.J., Niemczyk, H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Ein-
fluss von Hirnstammstrukturen auf die Lipolyse in
vivo
Verh. dt. Ges. inn. Med. 77, (1971), 610

85. Böhle, E., Biegler, R., Teicke, R.:
Untersuchungen über die Regulation der unveresterten
Fettsäuren des Blutplasmas bei der vegetativen Ge-
samtumschaltung
Verh. dt. Ges. inn. Med. 68 (1962), 140

86. Schalch, D.S., Kipnis, D.M.:
Abnormalities in carbohydrate tolerance associated
with elevated plasma nonesterified acids
J. Clin. Invest. 44 (1965), 2010

87. Felber, J.P., Vanotti, A.:
Effect of fat infusion on glucose tolerance and
insulin plasma levels
Med. Exp. 10, (1964), 153

88. Pelkonen, R., Miettinen, M. P., Taskinen, E. A.:
Effect of acute elevation of plasma glycerid, triglycerid and free fatty acids on glucose utilization and plasma insulin.
Diabetes 17, (1968), 76
89. Williamson, J. R., Krebs, H. A.:
Acetoacetat as fuel of respiration in the perfused rat heart
Biochem. J. 80, (1961), 540
90. Gomez, F., Jéquier, E., Chabot, V., Büber, V., Felber, J. P.:
Carbohydrate and lipid oxidation in normal human subjects: its influence on glucose tolerance and insulin response to glucose.
Metabolism 21, (1972), 381
91. Schonfield, G.: Studies of extracellular and tissue fatty acid-pools and glucose metabolism in striated muscle
J. clin. Invest. 45, (1966), 1071
92. Linke, A.: Über die Glucagon-Probe bei Leberkrankheiten und bei Diabetes mellitus
Klin. Wschr. 15, (1959), 876
93. Steele, R.: The influences of insulin on the hepatic metabolism of glucose
Ergebn. Physiol. 57, (1966), 91
94. Madison, L. L., Mebane, D., Combes, B.:
Physiological significance of the secretion of endogenous insulin into portal circulation
Diabetes 12, (1963), 8
95. Madison, L. L.: Role of insulin in the hepatic handling of glucose
Arch. intern. Med. 123, (1969), 284
96. Martin, F. J. R., Pearson, M. J.:
Acute hypoglycemic action of insulin in insulin-dependent diabetics
Metabolism 20, (1971), 859
97. Oons, H. A., Brunnengraven, M., Frackson, J. P.:
Role of the liver and the mesenteric tissues in the balance of insulin
Diabetologia 5, (1969), 50

98. Samols, E., Rvden, J. A.:
Studies of tissue uptake of insulin in man using a
differential immunoassay for endogenous and exogenous
insulin
J. clin. Invest. 40, (1961), 2092
99. Kaplan, N., Madison, L. L.:
Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude
of hepatic binding of labeled insulin during a single
transhepatic circulation in human subjects
Clin. Res. 7, (1959), 248
100. Elmadjian, F., Lamson, E. T., Freeman, H.,
Neri, R., Varjabedian, L.:
Excretion of epinephrine and norepinephrine after admini-
stration of insulin and methacholine
J. clin. Endocrin. 16 (1956), 876
101. Meythaler, F., Lobenhofer, G.:
Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel von
Hepatitiskranken
Dtsch. Zeitschr. f. Verd. u. Stoffs. Krh. 13, (1953), 129
102. Stimmler, L., Mashiter, K., Boucher, B. J.,
Meadow, S. R.:
Glucose and immunoreactive insulin disappearance from
the circulation following intravenous insulin administration,
and the growth hormone response
Clin. Sci. 37, (1969), 371
103. Becker, M. D., Cook, G. C., Wright, D. A.:
Paradoxical elevation of growth hormone in active chronic
hepatitis
Lancet 1969/II, 1035
104. Mitchell, M. L., Raben, M. S., Ernesti, M.:
Use of growth hormone as a diabetic stimulus in man
Diabetes 19, (1970), 196
105. Luft, R., Cerasi, E.:
Human growth hormone as a regulator of blood glucose
concentration and as a diabetogenic substance.
Acta Endocr. (Kopenhagen), 124, (1968), 9
106. Meek, J. C., Bolinger, R. E., Manning, R. T.:
Serum insulin A-chain concentrations in diabetes and
cirrhosis of the liver
J. lab. clin. Med. 72, (1968), 996

107. Froesch, E.R. Jakob, A., Bürgi, H.,
Labhart, A.:
Die mit Insulinantikörpern nicht hemmbare Insulin-
aktivität des Serums
Dtsch. med. Wschr. 29, (1966), 1314
108. Oclz, O., Jakob, A., Froesch, E.R.:
Nonsuppressible Insulin-Like Activity of Human Serum
Europ. J. clin. Invest. 1, (1970), 48
109. Conn, H. O.:
Cirrhosis and Diabetes
IV. Effect of Potassium Chloride administration
on Glucose and Insulin metabolism
Am. J. Med. Sci. 259, (1970), 394
110. Camitta, F.D., Stoner, R.E.:
Abnormal Glucose and Insulin response to oral
Glucose during hypoglycemia
Diabetes 19, (1970), 380
111. Laverdant, C., Frometin, M.:
Le Diabète de l'hépatite virale
Presse méd. 78, (1970), 1022
112. Hagen, H.: Diabetes mellitus und Hepatitis
Med. Welt 30, (1957), 293
113. Oppermann, A.:
Klinische Beobachtungen über den Einfluss einer inter-
kurrenten Hepatitis auf die Kohlenhydrat-Stoffwechsel-
toleranz des Diabetikers
Münch. med. Wschr. 93, (1951), 2282
114. Ereklenz, B.W.:
Ikterus simplex als vorübergehende Toleranzverbesserung
im Verlaufe eines Diabetes mellitus
Klin. Wschr. 13, (1934), 557
115. Schaps, D.:
Über die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels
des Diabetikers durch akut-entzündliche Lebererkrankungen
Inaugural-Dissertation, Düsseldorf 1967

Herrn Professor Dr. G.J. Kremer möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit gewährte tatkräftige Unterstützung dieser Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Koller und seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Friedel, für die sorgfältige statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 4. 1. 1948 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Oswald Jacobi und seiner Ehefrau Hedwig geb. Popp in Mainz geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Heidesheim und trat im gleichen Jahr in das Gutenberg-Gymnasium in Mainz ein, wo ich am 21. 10. 1966 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 wurde ich nach einer Aufnahmeprüfung an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz für das Studium der Medizin zugelassen. Hier bestand ich am 21. 3. 1968 das Vorphysikum und am 7. 10. 1969 das Physikum. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich für ein Semester an das Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg. Im Wintersemester 1970/71 kehrte ich an die Universität Mainz zurück. Hier beendete ich den klinischen Teil des Medizin-Studiums und legte am 8. 12. 1972 das medizinische Staatsexamen ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinal-Assistent an der II. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz tätig.

